



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Facultad de Medicina  
Licenciatura en Biomedicina

Instituto de Fisiología  
Laboratorio de Neurofisiología Integrativa

Resonancia estocástica interna en la vía auditiva del humano

TESIS

Presentada como requisito para obtener el grado de:  
Licenciatura en Biomedicina

Presenta:  
Adrián Gutiérrez Gómez

Asesor de tesis:  
DC. Elías Manjarrez López  
Investigador Titular

Octubre del 2015

# TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	iii
<b>RESUMEN</b>	iv
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. El sistema auditivo del humano	1
1.1.1. Características del sonido	1
1.1.2. Componentes del oído	2
1.1.2.1. Oído externo	2
1.1.2.2. Oído medio	2
1.1.2.3. Oído interno	4
1.1.2.4. La cóclea	4
1.1.2.5. El órgano de Corti	6
1.1.3. Transducción mecanoeléctrica	8
1.1.4. Vía auditiva	11
1.1.5. Corteza auditiva	13
1.2. Electroencefalografía	15
1.2.1. Frecuencia de las ondas electroencefalográficas	17
1.2.2. Electroencefalografía asociada a la corteza auditiva	18
1.3. Resonancia estocástica	18
1.3.1. Características de la resonancia estocástica	19
1.4. Resonancia estocástica interna	22
1.4.1. Aproximaciones en el sistema auditivo	23
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>28</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>30</b>

<b>4. OBJETIVOS</b>	31
4.1. Objetivo general	31
4.2. Objetivos específicos	31
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	32
5.1. Sujetos	32
5.1.1. Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	32
5.2. Paradigma experimental	33
5.3. Protocolo de estimulación	33
5.3.1. Determinación de la escala auditiva de volumen	35
5.4. Registro electrofisiológico	36
5.5. Procesamiento de datos	36
5.6. Análisis estadístico	37
<b>6. RESULTADOS</b>	38
6.1. Sujetos	38
6.2. Escala categórica de volumen	38
6.3. Cálculo de la coherencia	39
6.4. Efecto de la intensidad del ruido sobre la coherencia	40
<b>7. DISCUSIÓN</b>	43
<b>8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>	46
<b>9. ANEXOS</b>	47
Anexo 1. Consentimiento informado	47
Anexo 2. Cuestionario	48
Anexo 3. Declaración de Helsinki	49
Anexo 4. Cálculo de la coherencia	58
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina	ms	Milisegundo
ACoh	Área bajo la curva de la coherencia	μPa	Micropascales
CAP	Corteza auditiva primaria	NCAV	Núcleo coclear anteroventral
CCE	Células ciliadas externas	NCCI	Núcleo central del colículo inferior
CCI	Células ciliadas internas	NCD	Núcleo coclear dorsal
CCM	Coherencia corticomuscular	NCPV	Núcleo coclear posteroventral
CGRP*	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina	NVLL	Núcleo ventral del I lemnisco lateral
CI	Colículo inferior	OSL	Oliva superior lateral
CL*	Nivel de confianza	OSM	Oliva superior medial
COS	Complejo olivar superior	Pa	Pascales
CS	Colículo superior	RA	Ruido de intensidad alta
dB	Decibeles	RC	Ruido de intensidad cero
DC*	Corriente directa	RE	Resonancia estocástica
EP	Espectro de potencia	REI	Resonancia estocástica interna
GABA*	Ácido gama-aminobutírico	RO	Ruido de intensidad óptima
GH	Giro de Heschl	SL*	Nivel de sonido
Hz	Hertzios	SPL*	Nivel de presión del sonido
kHz	Kilohertzios		
kOhm	KiloOhms		
mPa	Milipascales		

\* Por sus siglas en inglés

## RESUMEN

La resonancia estocástica es un fenómeno en el que la adición de ruido a un sistema no lineal provee una mejor representación de una señal periódica débil de entrada. Una peculiaridad de los sistemas no lineales es que pueden presentar un fenómeno parecido a la RE sin la necesidad de una señal de entrada, en donde la presencia de ruido endógeno o exógeno mejora la sincronización o coherencia entre las oscilaciones del propio sistema. A este fenómeno se le ha llamado resonancia estocástica interna (REI).

En 9 sujetos sanos se exploró el efecto del ruido auditivo en la vía auditiva del humano. Para ello, se presentaron dos señales auditivas de ruido blanco Gaussiano no correlacionadas entre sí de forma binaural a través de un par de audífonos. Se presentaron aleatoriamente seis intensidades de la señal ruidosa al oído derecho de los sujetos, mientras que en el oído izquierdo se administró la misma intensidad de ruido, determinada mediante una prueba psicofísica. Para observar la REI se realizó un análisis de coherencia de las oscilaciones registradas con electrodos de electroencefalografía del sistema 10-20, en las posiciones T7 y T8; las cuales son correspondientes a las zonas corticales auditivas derecha e izquierda.

Los resultados obtenidos de esta tesis demuestran por primera vez el fenómeno de REI en la vía auditiva del humano. Resulta un trabajo pionero en la interacción entre dos fuentes no correlacionadas entre sí de ruido auditivo, y demuestran, contrario a lo que se ha especulado, una interacción positiva y no destructiva.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. El sistema auditivo del humano

El sistema auditivo es el encargado de transformar la información sonora del medio en impulsos eléctricos, así como: organizarlos y asociarlos con otras entradas sensoriales para producir los aspectos funcionales, cognitivos y del comportamiento de la audición. En algunas especies, la localización e identificación de los sonidos es crucial para su supervivencia. Para el ser humano la audición es uno de los sentidos más importantes, debido a su participación en la producción y comprensión del habla (Siegel y Sapru, 2015).

### 1.1.1. Características del sonido

El sonido son vibraciones del aire que radian desde la fuente sonora en forma de ondas de presión. Existen dos características principales de las ondas sonoras: la frecuencia y la intensidad. La primera hace referencia al número de ciclos de compresión que ocurren en un determinado intervalo de tiempo, y se mide en Hercios (Hz) o ciclos por segundo (Gil-Loyzaga y Pujol, 2010). El ser humano puede percibir frecuencias sonoras en un rango desde 20 Hz hasta 20 kHz, aunque este rango disminuye con la edad (Hudspeth, 2013). La magnitud del sonido se expresa como intensidad y se mide en Pascales (Pa). Un sonido que es apenas audible es de alrededor de 20  $\mu$ Pa mientras que un sonido dañino es de alrededor de  $2 \times 10^8$  Pa. Debido a que el rango de intensidades audibles en el ser humano es muy amplio, se utiliza una escala logarítmica para expresar la intensidad de un sonido y se emplea al decibel (dB) como medida, el cual se define de la siguiente manera:

$$\text{Presión del sonido (dB)} = 20 \log_{10} P_t / P_r$$

En donde  $P_t$  = presión del sonido y  $P_r$  = presión de referencia de 20 mPa (DeBoer, 1980).

El sonido es captado por el sistema auditivo, el cual transforma la energía sonora mecánica en energía eléctrica, lo cual involucra componentes anatómicos y celulares que se describen a continuación.

### **1.1.2. Componentes del oído**

El oído es una estructura anatómica bilateral que se encuentra lateral a la cabeza. Se divide en tres partes: oído externo, oído medio y oído interno.

#### **1.1.2.1. Oído externo**

El oído externo, también llamado pina o aurícula es un tejido cartilaginoso cuya función es dirigir las compresiones del aire hacia el canal auditivo externo. Las ondas sonoras viajan a través de este canal y hacen vibrar la membrana timpánica localizada al final del canal, la cual separa al oído externo del oído medio (Hudspeth, 1989).

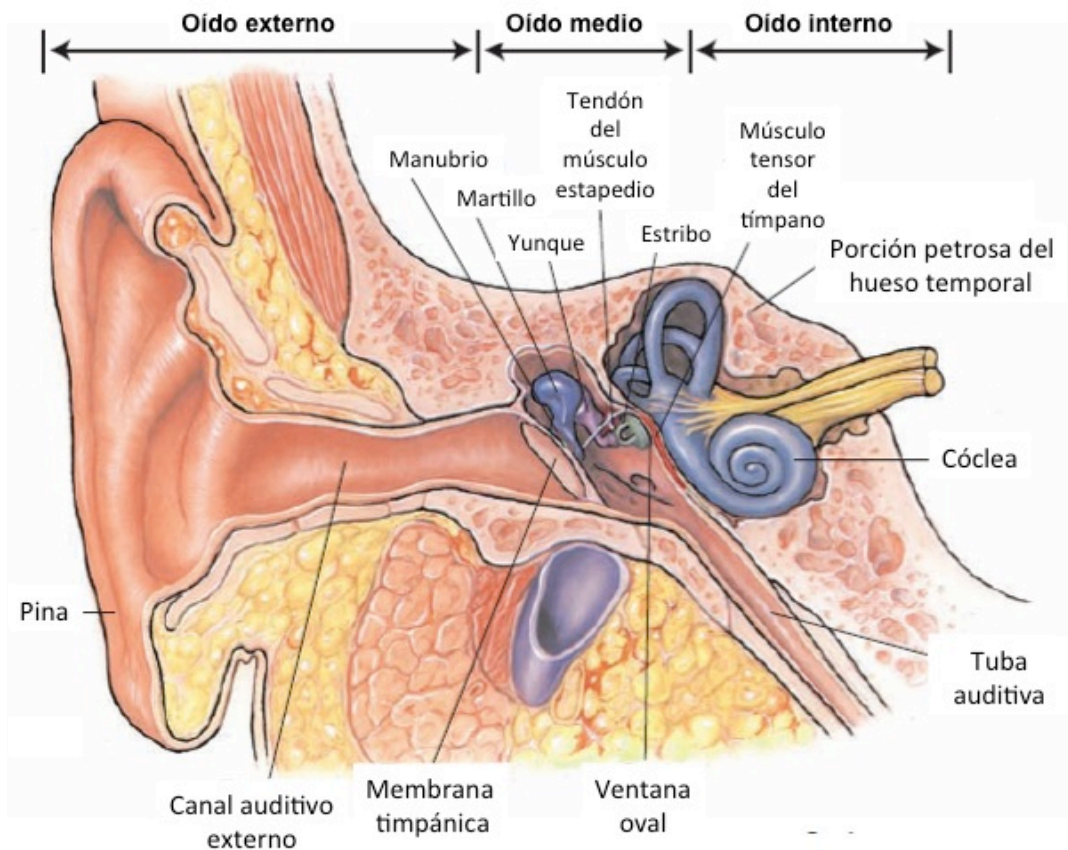
#### **1.1.2.2. Oído medio**

Tres huesecillos articulados entre sí se encuentran suspendidos por ligamentos en el centro de la cavidad del oído medio. Estos huesecillos son el martillo, cuyo proceso llamado manubrio está adherido a la membrana timpánica, el yunque y el estribo, cuya base está adherida a la membrana oval por un ligamento anular (Figura 1). Cuando las compresiones del aire que forman la onda sonora hacen vibrar a la membrana timpánica, estos huesecillos transmiten el movimiento hacia la ventana oval, moviendo el líquido que se encuentra en la cavidad del otro lado (Gil-Loyzaga y Pujol, 2010). Esto funciona como un amplificador debido a que el diámetro de la ventana oval es menor al de la membrana timpánica y también por el hecho de que los huesecillos funcionan como palancas (Brown, 2003). Así, la función principal del oído medio y sus componentes es la transducción de la onda sonora en movimiento y después en compresiones del líquido que se encuentra en el oído interno.

Dos músculos regulan la libertad del movimiento de estos huesecillos, el tensor del tímpano y el estapedio, inervados por los pares craneales V y VII, respectivamente (Loeb, 1985).

El oído medio está comunicado con la nasofaringe por la tuba auditiva, lo que ayuda a igualar las presiones en ambos lados de la membrana timpánica y evitar un daño a la misma (Hudspeth, 2013).

**Figura 1. Esquema representativo de los componentes del oído**



Se muestra con las flechas superiores los límites entre el oído externo, medio e interno. Modificada de Siegel y Sapru, 2015.

### 1.1.2.3. Oído interno

El oído interno está compuesto por dos estructuras óseas: el vestíbulo y la cóclea, ambas embebidas en la porción petrosa del hueso temporal del cráneo. Estas estructuras están relacionadas con dos tareas sensoriales importantes: el

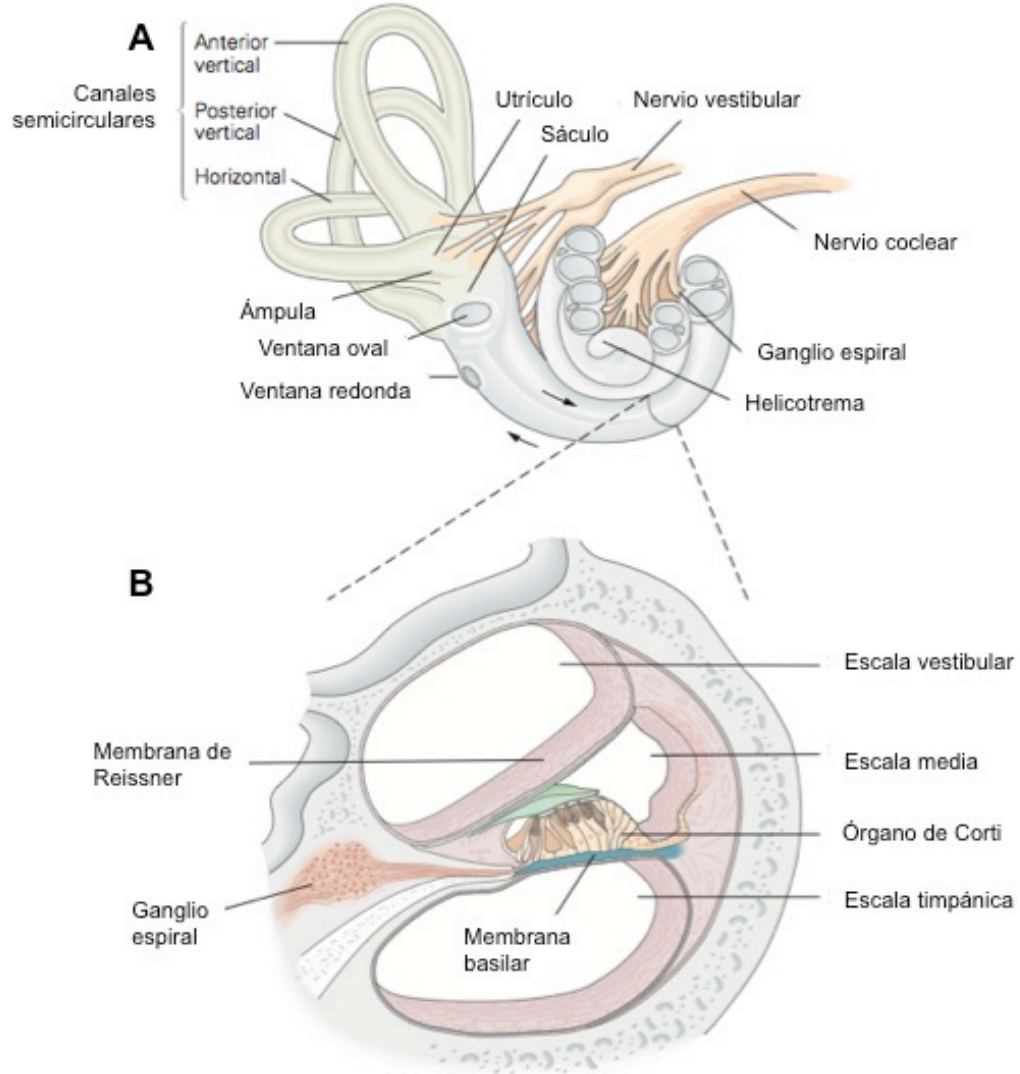


equilibrio y la audición. El vestíbulo y sus componentes (canales semicirculares, sáculo y utrículo) forman parte del aparato vestibular, encargado de censar cambios en la aceleración y la posición de la cabeza. La cóclea y sus estructuras internas están relacionadas con la audición y sus componentes se detallan a continuación.

#### **1.1.2.4. La cóclea**

La cóclea es una estructura tubular en forma de espiral de diámetro progresivamente más pequeño enrollada alrededor de una estructura ósea cónica, el modiolo, similar a la concha de un caracol (Figura 2A). El interior de la cóclea está dividido por estructuras membranosas en tres cavidades llenas de líquido, llamadas escalas. En un corte transversal en cualquier punto de la cóclea (Figura 2B), la cavidad más superior es la escala vestibular, en cuya base se encuentra la ventana oval sellada por la base del estribo. La cavidad más inferior es la escala timpánica, que al igual que la escala vestibular tiene una apertura en su base denominada ventana redonda, sellada por una membrana delgada. La escala vestibular y la timpánica se encuentran separadas a lo largo por la escala media, excepto en el punto más distal de la base de la espiral, el helicotrema, donde la escala media termina un poco por debajo del ápex de la cóclea. La membrana que separa a la escala media de la escala vestibular es denominada membrana de Reissner, mientras que la que separa a la escala media de la timpánica es llamada membrana basilar; sobre ésta última se encuentra un aparato celular importante para la conversión de la energía mecánica en energía eléctrica producida por el sonido: el órgano de Corti (Siegel y Sapru, 2015).

**Figura 2. Estructura de la cóclea.**



A) Esquema representativo de la cóclea en relación al aparato vestibular y sus componentes. Las flechas indican el movimiento del líquido dentro de las escalas cocleares. B) Corte transversal del esquema representado en A. Se pueden observar las rampas cocleares y el órgano de Corti. Modificada de Hudspeth, 2013.

Otro aspecto importante de la subdivisión de la luz de la cóclea es la composición de los líquidos que contiene cada rampa. Las rampas timpánicas y vestibular contienen líquido de composición iónica parecida al líquido extracelular, llamado perilinfa. La rampa media contiene un líquido de composición iónica diferente, denominado endolinfa, con una mayor

concentración de potasio que de sodio, producida por la estría vascular (Hochmair y cols., 2014).

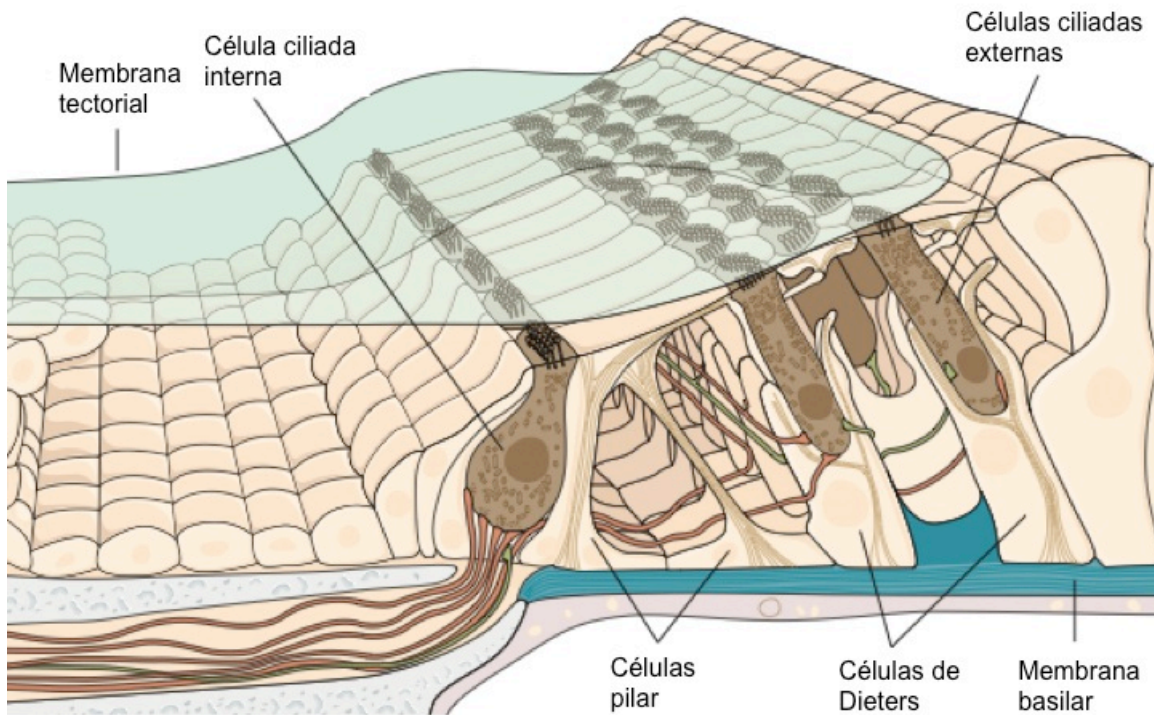
#### **1.1.2.5. El órgano de Corti**

El órgano sensorial, órgano de Corti, es una estructura neuroepitelial que contiene a las células receptoras (células ciliadas) y células de soporte. El órgano de Corti reposa sobre la membrana basilar y está cubierto por la membrana tectorial (Figura 3). Existen dos tipos de células ciliadas: internas y externas. Como su nombre lo indica, las células ciliadas internas se encuentran más cercanas al modiollo, mientras que las células ciliadas externas se encuentran más alejadas del mismo (Brown, 2003).

Las células ciliadas externas (CCE) son células epiteliales que poseen un polo apical y un polo basal. El polo apical posee una placa cuticular sobre la cual se localizan anclados cientos de estereocilios organizados en forma de V; estos estereocilios se encuentran en estrecho contacto con la membrana tectorial. En su polo basal, estas células están en contacto con otras células de soporte y con diversas terminaciones nerviosas, en su mayoría de orden eferente. Las CCE se organizan normalmente en tres hileras longitudinales a la espiral de la cóclea y en cada cóclea humana se encuentran alrededor de 13,000 de ellas (Hudspeth, 2013).

Las células ciliadas internas (CCI) se organizan en una sola fila paralela al eje de la cóclea, y en el ser humano hay alrededor de 3,500 en cada oído interno. Así como las CCE, las CCI poseen un polo apical con un centenar de estereocilios colocados en tres o cuatro hileras (el tamaño de los estereocilios aumenta lateralmente) en estrecha relación con la membrana tectorial y un polo basal en contacto con células de soporte y terminaciones nerviosas, en su mayoría aferentes (Knipper y cols., 2013).

**Figura 3. Esquematación del órgano de Corti**



Las células ciliadas internas y externas están en contacto en su polo basal con las células de soporte tipo pilar y de Dieters, que se encuentran ancladas a la membrana basilar. En su polo apical poseen estereocilios. Los estereocilios de las células ciliadas externas están en contacto íntimo con la membrana tectorial. Modificada de Hudspeth, 2013.

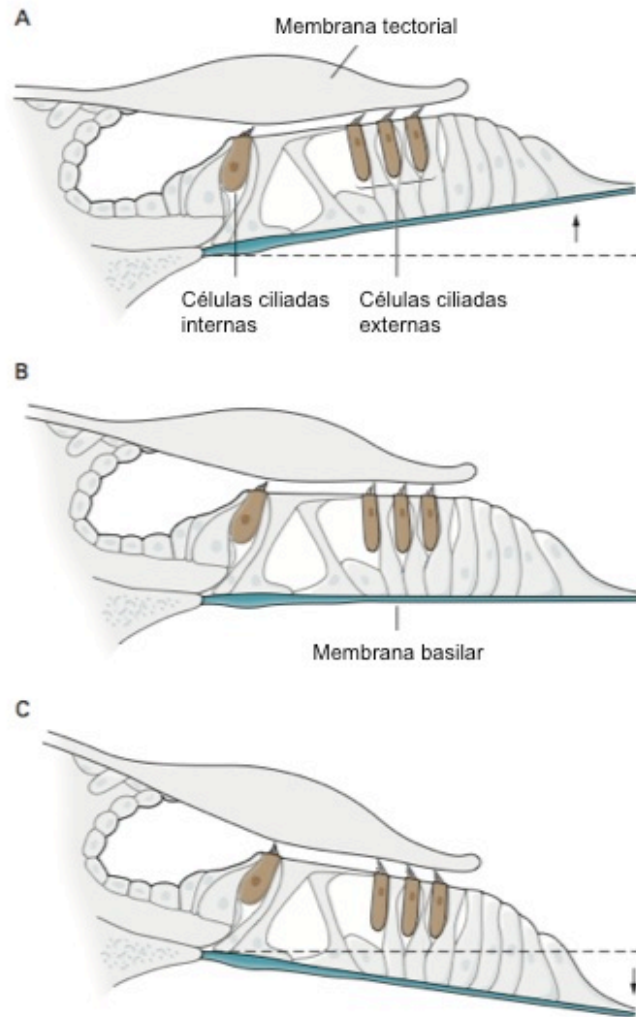
Las terminaciones nerviosas que están en contacto con las células ciliadas provienen de dos estructuras diferentes. Las fibras nerviosas aferentes se originan en neuronas cuyo soma se encuentra en el ganglio espiral o coclear, que se encuentra alrededor del modiollo y en el humano suman alrededor de 30,000 en cada oído interno. Estas neuronas son de dos tipos: I y II. Las neuronas de tipo I (95%) son bipolares, sus procesos están mielinizados y sus dendritas hacen contacto en forma radial con una sola célula ciliada interna; no obstante, una célula ciliada interna está en contacto con más de una neurona aferente, en promedio con 10 de ellas. Las de tipo II (5%) son pseudomonopolares, no están mielinizadas y hacen contacto con varias CCE (Hudspeth, 1989).

Las fibras nerviosas eferentes provienen del complejo olivar superior (COS), localizado en la protuberancia del tallo encefálico, y se dividen en dos fascículos: el lateral, que posee preferentemente fibras ipsilaterales (directas) amielínicas provenientes de la oliva superior lateral y que hacen sinapsis axodendrítica con las aferentes tipo I del ganglio espiral; y el medial, que posee fibras contralaterales (cruzadas) mielínicas originadas en el núcleo ventromedial del cuerpo trapezoide y que forman sinapsis con el polo basal de las células ciliadas externas. Los botones terminales del fascículo lateral poseen vesículas que contienen neurotransmisores como la acetilcolina (ACh), el ácido gammaaminobutírico (GABA), la dopamina y algunos neuropéptidos; los botones sinápticos del fascículo medial contienen vesículas con ACh y con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Art y cols., 1985; Hudspeth, 2003).

### **1.1.3. Transducción mecanoeléctrica**

Cuando una onda sonora hace vibrar la membrana timpánica, los huesecillos del oído medio se mueven por igual. Los movimientos oscilatorios del estribo sobre la membrana oval resultan en ondas de presión en la endolinfa que se encuentra en las escalas vestibular y timpánica, ocasionando que la membrana basilar vibre (Brown, 2003). Dado que la membrana basilar y la membrana tectorial están ancladas en puntos diferentes, se crea una diferencia en la fase de sus movimientos, produciendo el desplazamiento de anteversión y retroversión de los estereocilios (Figura 4). El desplazamiento lateral de los estereocilios produce una despolarización de las células ciliadas, mediada por canales iónicos sensibles al desplazamiento que se encuentran en la porción más apical de la membrana de los cilios. Esta despolarización tiene diferentes implicaciones funcionales dependiendo de la localización de las células ciliadas a lo largo de la membrana basilar (Loeb, 1985).

**Figura 4. Desplazamiento de la membrana basilar**



Esquema representativo de las fuerzas que actúan sobre los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti durante las fases del sonido. A) Cuando la membrana basilar se mueve en dirección superior, la fricción entre los estereocilios y la membrana tectorial mueve los primeros en dirección excitatoria. B) En el punto medio de una oscilación los estereocilios adoptan una posición de reposo. C) Cuando la membrana basilar se desplaza en dirección inferior, los estereocilios se mueven en dirección inhibitoria. Modificada de Hudspeth, 2013.

Cuando las CCE se despolarizan por efecto del movimiento de la membrana basilar en respuesta a una onda sonora, éstas reducen su longitud; es decir, se contraen longitudinalmente, produciendo un mayor acercamiento de

la membrana tectorial con la membrana basilar. Por esta razón a las células ciliadas externas se les conoce como un “amplificador coclear”, puesto que aumentan el efecto del desplazamiento producido por una onda sonora sobre el órgano de Corti. Las CCI también se despolarizan en respuesta al desplazamiento lateral de sus estereocilios; sin embargo, éstas no se contraen por el contrario liberan en su polo basal vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor glutamato (Hackney y Furness, 1995). Esta neurotransmisión aumenta la frecuencia de los trenes de potencial de acción presentes en la actividad basal de las fibras aferentes I y les confiere la característica de responder en fase con el ciclo de la onda sonora. Por esta razón, las CCI son consideradas como los elementos celulares responsables de la transducción mecanoeléctrica en la audición (Siegel y Sapru, 2015).

Un aspecto importante del órgano de Corti proviene de la propia membrana basilar. Las características mecánicas de la membrana basilar varían longitudinalmente ya que ésta es más gruesa en su base que en su ápice. Esto implica que la membrana basilar no vibra como una cuerda cuando es estimulada por una onda sonora de cierta frecuencia, sino más bien como una serie de cuerdas puestas una seguida de la otra, similar a la escala de un piano. Esta característica explica por qué la membrana basilar es más sensible a ciertas frecuencias en ciertos puntos que en otros (Elliott y Shera, 2012). En el ser humano, el ápex de la membrana basilar vibra preferencialmente ante estímulos auditivos de 20 Hz mientras que la base lo hace ante estímulos de 20 kHz (Hudspeth, 1989). El arreglo de frecuencias de vibración a lo largo de la membrana basilar es un ejemplo de un mapa tonotópico, aunque la relación entre frecuencia y posición no es lineal, más bien logarítmica. Esto mismo sucede con las células ciliadas que se encuentran distribuidas a lo largo del órgano de Corti y, de igual manera, el arreglo tonotópico se conserva en las fibras aferentes I del ganglio coclear (Hudspeth, 2013). Como se describirá más adelante, el arreglo tonotópico proveniente de la membrana basilar se mantiene hasta las estructuras superiores en la vía auditiva.

#### **1.1.4. Vía auditiva**

La vía auditiva está conformada por las neuronas y sus conexiones que llevan la información auditiva desde el órgano de Corti hasta la corteza cerebral auditiva (Figura 5). Durante los relevos neuronales que sigue esta vía se mantiene la organización tonotópica originada en la membrana basilar, pero se van agregando funciones como el análisis de la localización espacial de la fuente sonora, el análisis de tonos puros o sonidos complejos, el análisis de la duración del estímulo sonoro y la asociación de éste mismo con otras entradas sensoriales (Pollak, 2010).

La vía auditiva se origina en la primera neurona cuyo soma se encuentra en el ganglio espiral o coclear y cuyas dendritas hacen sinapsis con las células ciliadas del órgano de Corti, mientras que sus axones forman la porción coclear del nervio vestibulococlear (VIII par craneal). La segunda neurona de la vía se encuentra en los núcleos cocleares ipsilaterales, que se localizan en el límite bulbopontino del tallo encefálico (Gil-Loyzaga y Pujol, 2010).

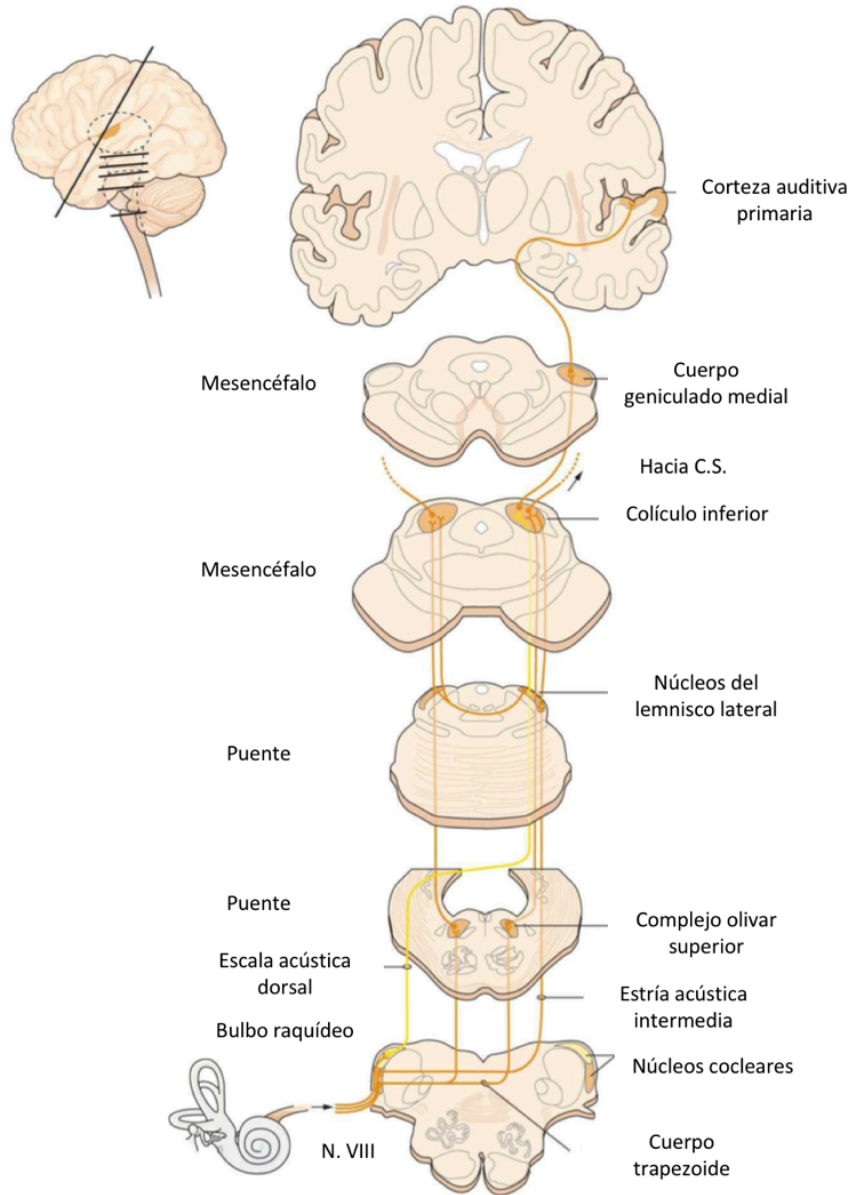
Los núcleos cocleares se dividen en tres, el núcleo coclear dorsal (NCD), anteroventral (NCAV) y posteroventral (NCPV), cada uno con diferentes tipos de neuronas que le caracterizan (Oertel y Doupe, 2013). A partir de este punto la vía auditiva se subdivide en al menos tres vías paralelas llamadas estrías acústicas.

La estría acústica dorsal nace en el NCD y proyecta hacia el colículo inferior (CI) contralateral. La estría acústica intermedia está formada por los axones de las neuronas que se encuentran en el NCPV y proyecta hacia el núcleo ventral del lemnisco lateral (NVLL) contralateral, donde hace sinapsis con células principalmente glicinérgicas que proyectan hacia el CI. Finalmente, la estría acústica ventral, o cuerpo trapezoide, nace en el NCAV y en la cara ventral del NCPV y proyecta bilateralmente hacia el complejo olivar superior (COS), en donde hace sinapsis con algunos núcleos propios de esta estructura, cuyas neuronas posteriormente proyectan de forma bilateral hacia el CI, el NVLL y hacia la cóclea, formando la vía olivococlear eferente que regula la actividad



de las CCE y las fibras aferentes primarias que reciben información de las CCI, en el órgano de Corti (Cant y Benson, 2003; Smith y cols., 2005).

**Figura 5. La vía auditiva central del humano**



Se extiende desde el ganglio espiral o coclear hasta la corteza auditiva primaria, formando circuitos paralelos que hacen relevos en las distintas estructuras del bulbo raquídeo, puente y mesencéfalo. N. VIII: nervio vestibulococlear; C.S.: colículo superior. Modificada de Brodal, 1981.

El COS se subdivide en varios núcleos con actividad diferente y representa el primer punto de la vía auditiva que recibe información binaural (Douglas, 2000). Los axones de las neuronas de los NCAV bilaterales relevan en la oliva superior medial (OSM) a través del cuerpo trapezoide, en donde se lleva a cabo la función de la localización en el plano azimutal de la fuente sonora (Tollin y Yin, 2002). Los axones de las neuronas del NCAV y de ciertas partes del NCPV ipsilaterales hacen sinapsis en la oliva superior lateral (OSL), mientras que los axones de los mismos núcleos cocleares contralaterales hacen sinapsis en el núcleo medial del cuerpo trapezoide (NMCP), una estructura que contiene neuronas glicinérgicas inhibitorias que proyectan hacia estructuras del complejo olivar superior (incluidas la OSM y la OSL) y hacia los núcleos del lemnisco lateral (Cant y Benson, 2003). La OSL detecta diferencias interaurales en la intensidad del estímulo sonoro utilizando una vía monosináptica ipsilateral y una vía disináptica contralateral que involucra al NMCP (Oertel y Doupe, 2013; Tolnai y cols., 2008).

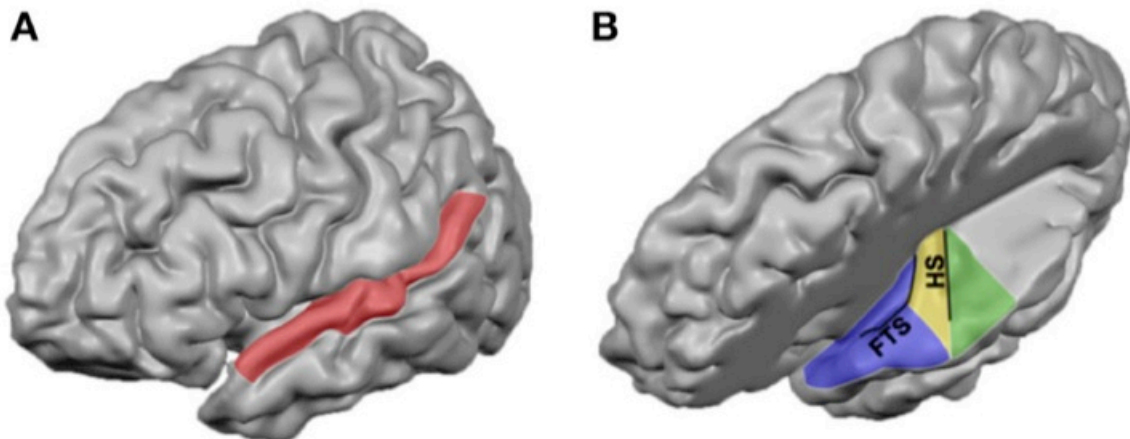
La mayoría de los axones de los núcleos cocleares proyectan hasta el CI bilateralmente, ya sea directamente o haciendo relevo en el COS o en los núcleos del lemnisco lateral. El CI está dividido en un núcleo central (NCCI), una corteza dorsal y una corteza externa. El NCCI está formado por neuronas fusiformes en forma de disco organizadas en láminas tonotópicas en donde las frecuencias bajas están representadas dorsolateralmente y las frecuencias altas ventromedialmente (Pollak, 2010). El NCCI proyecta hacia el colículo superior y hacia el cuerpo geniculado medial del tálamo, en donde releva la información de la vía auditiva hacia la corteza auditiva primaria a través de las radiaciones acústicas (Siegel y Sapru, 2015).

### **1.1.5. Corteza auditiva**

En el humano, la corteza auditiva se encuentra en el plano supratemporal y comprende los dos tercios superiores del giro temporal. Puede ser dividida en tres secciones: un plano polar, el giro de Heschl (GH) y un plano temporal (Figura 6). El giro de Heschl es una circunvolución que nace oblicua al giro

supratemporal y se encuentra escondida en la fisura de Silvio, representando el área 42 de Brodman (Moerel y cols., 2014). La corteza auditiva humana está funcionalmente dividida en primaria (CAP) y áreas secundarias, localizadas en el GH. La CAP se caracteriza por tener una capa IV altamente desarrollada y ocupa aproximadamente la mitad del volumen del GH (Rademacher y cols., 2001) y está organizada tonotópicamente, siendo que las neuronas sensibles a frecuencias altas se encuentran más profundas en el plano temporal mientras que las sensibles a frecuencias bajas se encuentran más superficiales (Su y cols., 2014; Romani y cols., 1982).

**Figura 6. Localización de la corteza auditiva primaria en el humano**



A) vista lateral del hemisferio izquierdo, con el giro temporal superior marcado en rojo. B) Vista superior del plano supratemporal del hemisferio izquierdo, después de haber removido gran parte de la corteza parietal. El plano polar, giro de Heschl y el plano temporal están marcados en azul, amarillo y verde, respectivamente. FTS: primer surco transversal; HS: surco de Heschl. Tomada de Moerel y cols., 2014.

Algunos estudios realizados con resonancia magnética funcional han demostrado con mayor resolución un área central en el GH sensible a frecuencias bajas rodeada posterior, anteromedial y anterolateralmente por áreas sensibles a frecuencias altas, y estudios de la citoarquitectura de la misma

zona han situado a la CAP en este sitio, ya sea longitudinal o transversal al GH, siendo la hipótesis transversal la más próxima a la citoarquitectura y tonotopía de la CAP en primates no humanos (Moerel y cols., 2014).

Las áreas de la corteza auditiva secundaria se encuentran rodeando la CAP formando una especie de cinturón (Oertel y Doupe, 2013, p. 700). Aunque la tonotopía de estas áreas no está bien entendida en el humano, en otras especies como en el gato, se reportan zonas intercaladas sensibles a frecuencias altas o bajas con gradientes distribuidos en forma de espejo alrededor de sus bordes (Brown, 2003; Moerel y cols., 2014). Las áreas auditivas secundarias se han relacionado con el procesamiento de señales auditivas complejas, mientras que la CAP está relacionada con el procesamiento de tonos puros (Pantev y cols., 1989).

Una técnica que ha sido empleada para estudiar la corteza auditiva en el humano es la electroencefalografía debido a que es no invasiva y relativamente sencilla de aplicar (Moerel y cols., 2014).

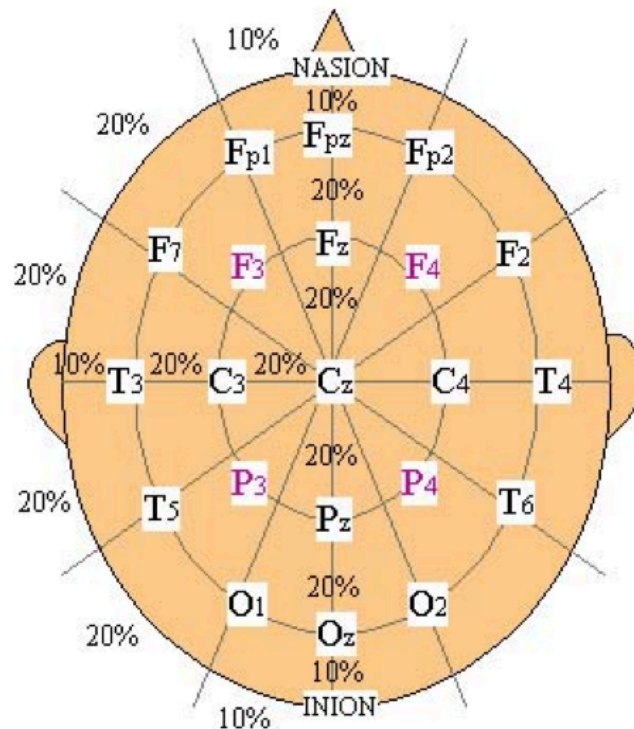
## **1.2. Electroencefalografía**

La electroencefalografía es una técnica de exploración neurofisiológica que permite registrar la actividad eléctrica de estructuras encefálicas colocando electrodos sobre la superficie del cuero cabelludo (Teplan, 2002). Fue Hans Berger en 1929 quien describió por primera vez los patrones de oscilación en la actividad eléctrica registrada en el cráneo de sujetos, pero no fue hasta los años 30s y 40s que esta técnica cobró importancia (Cantor, 1999).

El origen de las oscilaciones eléctricas registradas mediante esta técnica ha sido debatido, pero se reconoce que son generadas por poblaciones de neuronas corticales (células piramidales organizadas en columnas corticales) (Jackson y Bolger, 2014), aunque también puede ser sensible a la actividad eléctrica de regiones más profundas del encéfalo (Banashewski y Brandeis, 2007). Por esta misma razón, esta técnica ha sido usada para explorar mapas funcionales de la corteza cerebral y su correlación funcional o patológica (Cantor, 1999).

En 1958, Jasper propuso un sistema que permitiría colocar los electrodos sobre el cráneo de tal forma que fuese posible relacionar cada electrodo con su correspondiente región cortical, llamado el sistema 10-20 de la Federación Internacional. Una ilustración y descripción de este sistema puede apreciarse en la figura 7.

**Figura 7. Posición de los electrodos según el sistema 10-20 de la Federación Internacional**



Las letras F, Fp, P, T, O y C significan frontal, parietal, polo frontal, temporal, occipital y central respectivamente. Se emplean dos medidas para colocar los electrodos: en el plano sagital central se mide la distancia entre los puntos craneométricos Nasión e Inión (N-I) y en el plano coronal central, se mide la distancia entre los puntos preauriculares derecho e izquierdo. El electrodo Fpz se coloca a 10% de la distancia entre N-I con respecto a Nasión y Oz a 10% de la misma distancia pero con respecto a Inión. Lo mismo ocurre para los electrodos T3 y T4 pero con respecto a los puntos preauriculares izquierdo y derecho, respectivamente. El resto de los electrodos se colocan a 20% de la distancia del anterior o posterior. Tomada de Teplan, 2002.

### 1.2.1. Frecuencia de las ondas electroencefalográficas

Las señales complejas, como las del electroencefalograma (EEG) pueden ser descompuestas en algunos elementos sinusoidales comprendidas en anchos de banda particulares (Cantor, 1999). El método mayormente utilizado para esto es la transformada de Fourier, que permite obtener medidas de la cantidad de energía distribuida en un rango de frecuencias (Kasier y cols., 1964), conocido también como análisis del espectro de potencia.

Según la frecuencia de las oscilaciones del EEG, las ondas electroencefalográficas pueden ser divididas en tres categorías (Teplan, 2002; Rudo-Hutt, 2015) :

- De baja frecuencia
  - Delta (0.4 – 4 Hz)
  - Teta (4 – 8 Hz)
- De frecuencia moderada
  - Alfa (8 – 13 Hz)
- De alta frecuencia
  - Beta (13 – 30 Hz)
  - Gama (>30 Hz)

Las ondas delta han sido comúnmente asociadas con las fases profundas del sueño, aunque también con procesos de atención y toma de decisiones (Günterein y Basar, 2015). Las ondas teta han sido asociadas con el procesamiento de la información somatosensorial, la memoria espacial, ciertas conductas motoras y ciertas fases del sueño (Colgin, 2013). Las ondas alfa están asociadas con la relajación durante la vigilia y con algunos procesos de comunicación entre regiones encefálicas durante tareas cognitivas y de memoria (Klimesch, 1999). Las ondas beta han sido asociadas con un aumento de la sincronización de grupos neuronales y con procesos de memoria a corto plazo (Kopell y cols., 2011). Finalmente, las ondas gama están asociadas a momentos de alerta y ocurren con frecuencia después de la estimulación de una entrada sensitiva (Hughes, 2008).

### **1.2.2. Electroencefalografía asociada a la corteza auditiva**

En 1985 Galambos y cols. reportaron un fenómeno observado en el potencial registrado en el cuero cabelludo de veinte sujetos después de recibir estimulación auditiva. Ellos describieron una serie de ondas positivas y negativas que se presentaban alrededor de 80 ms después del inicio del estímulo auditivo y que tenían una duración de 500 ms y una frecuencia de 40 Hz. A este fenómeno ellos le denominaron “respuesta auditiva de estado estacionario” (ASSR, por sus siglas en inglés). Además, describieron que la ASSR se observaba de mayor amplitud cuando el estímulo era un tono de 40 Hz (o modulado a 40 Hz). Este fenómeno también es conocido como “respuesta transitoria de 40 Hz” (Ward y cols., 2010).

Las oscilaciones en la banda beta (40 Hz) observadas en el EEG y en estudios utilizando el magnetoencefalograma (MEG) son consistentes en varios trabajos y se han relacionado en el humano con fenómenos conductuales, como la percepción del ritmo (Fujioka y cols., 2009; Ross y cols., 2005). Utilizando magnetoencefalografía, se ha reportado que los campos auditivos producidos en respuesta a tonos puros son de mayor amplitud que en respuesta a ruido o a clics de misma intensidad (Reite y cols., 1982).

La electroencefalografía y la magnetoencefalografía han aportado en gran medida al entendimiento de las funciones de la corteza temporal en su relación con la percepción auditiva, aunque aún queda mucho por explorar.

### **1.3. Resonancia estocástica**

La resonancia estocástica (RE) es un fenómeno contraintuitivo en el que la respuesta de un sistema no lineal desarrolla una función en forma de U invertida con respecto al nivel de ruido al que es expuesto; el mejor desempeño del sistema ocurre a un nivel intermedio de ruido (Martínez y cols. 2007, McDonnell y cols., 2009). Este fenómeno se observa cuando la respuesta del sistema no lineal, en presencia de una aleatoriedad (ruido), provee una mejor representación de la señal de entrada, en comparación con la condición donde no hubiese ruido presente.

Fueron Benzi, Sutera y Vulpiani (1981) quienes describieron a la RE por primera vez. Ellos explicaron la periodicidad de las eras glaciales como un resultado de la interacción entre cambios en las propiedades atmosféricas y fluctuaciones estocásticas internas de las condiciones climáticas. Desde entonces, la resonancia estocástica ha sido ampliamente observada en la naturaleza; incluyendo modelos climáticos, ecuaciones diferenciales, circuitos electrónicos, reacciones químicas, modelos financieros y hasta sistemas sociales (McDonnell y cols., 2009).

En 1993, Douglass y cols. reportaron la RE en el sistema sensorial de la cola de las langostas, demostrando por primera vez dicho fenómeno en el sistema nervioso de un ser vivo. Esta evidencia permitió la descripción de la RE en distintas preparaciones y sistemas neurofisiológicos de distintas especies, incluido el humano, así como en canales iónicos (Bezrukov y Vodyanor, 1997), neuronas (Reinker, 2004), sistemas sensoriales y motores *in vivo* (Ward, 2003), experimentos psicofísicos (Simonotto y cols., 1997) y conductuales (Collins, 1999), entre otros. De igual manera, la ingeniería ha aprovechado a la RE y se le ha propuesto como base para el desarrollo de implantes cocleares (Morse y Evans, 1996), plantillas para el mejoramiento del equilibrio (Pripalta y cols., 2006) y la aplicación de vibraciones como auxiliares en el tratamiento de la sintomatología del Parkinson (Jöbges y cols., 2002).

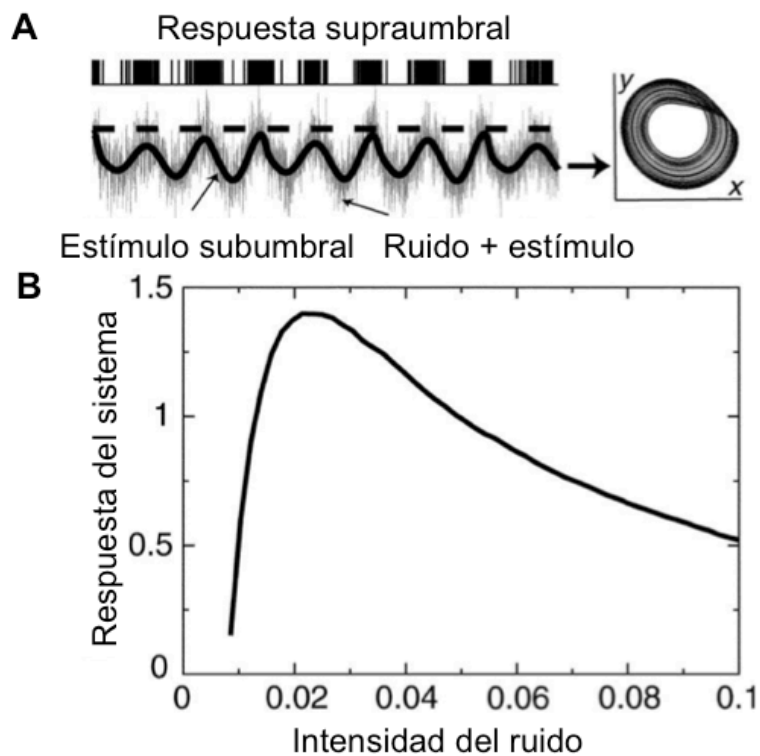
### **1.3.1 Características de la resonancia estocástica**

En la literatura se puede encontrar una extensa discusión sobre los mecanismos que subyacen a la RE. La explicación más aceptada es ejemplificada por Moss, Ward y Sannita en el 2004. Ellos expresaron que la RE, en su manifestación más simple, la cual resulta de la convergencia entre tres componentes: un umbral, una señal subumbral (o débil) y ruido. En la figura 8A se puede apreciar una representación de estos elementos. Bajo este paradigma, la información acarreada por el estímulo es codificada por el sistema en una secuencia de cruces supraumbrales. El estímulo por sí solo, siendo subumbral, resulta indetectable y no produce respuesta alguna. Sin embargo, cuando se le adiciona



ruido, los cruces por arriba del umbral ocurren con mayor probabilidad, sobre todo alrededor de los picos del estímulo. En caso de añadir ruido de mayor intensidad, el estímulo comenzaría a parecerse al ruido mismo; siendo éste de naturaleza aleatoria, los cruces por arriba del valor umbral también lo serían, y se perdería la información acarreada por el estímulo original. Esto es lo que se representa en la figura 8B, donde la respuesta del sistema mejora cuando se le adicionan niveles intermedios de ruido.

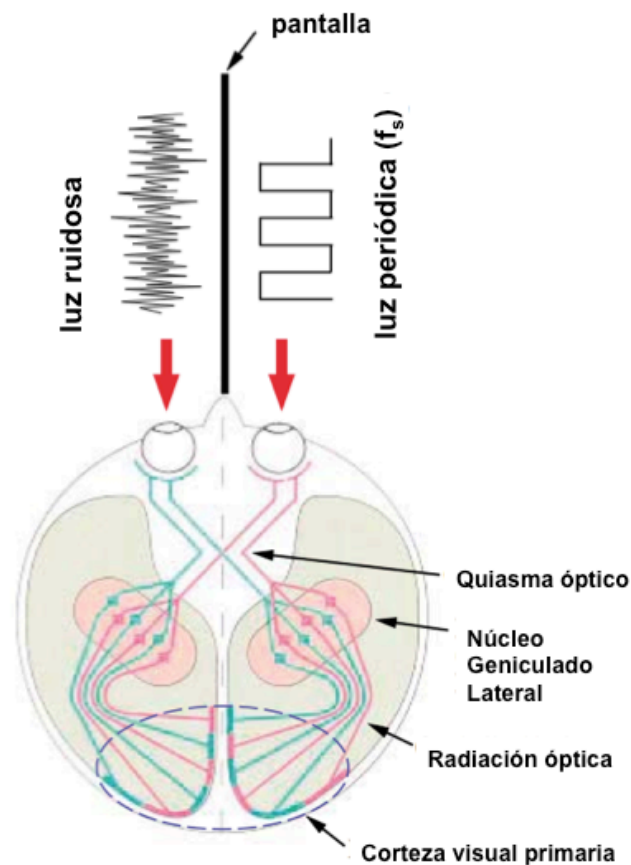
**Figura 8. Esquema representativo de las características de la RE**



A) Mecanismo propuesto por el cual el ruido mejora la respuesta de un sistema no lineal a una señal débil. La línea punteada representa el umbral. La detección de la señal está indicada como la respuesta supraumbral (parecida a un tren de potenciales de acción) en la parte superior. A la derecha se muestra el hecho de que el estímulo (señal subumbral) no debe de ser periódico. B) Función de U invertida típica de la RE cuando la respuesta del sistema es comparada con la intensidad del ruido adicionado a la señal. Modificada de Moss y cols., 2004.

La explicación anterior infiere que el ruido debe ser adicionado sobre el estímulo. Es decir, que el fenómeno de RE ocurre cuando el ruido y la señal se mezclan antes de ser detectados por el sistema. Sin embargo, en 2002, Mori y Kai aportaron evidencia que demuestra lo contrario. Ellos utilizaron un estímulo visual subumbral periódico que presentaron al ojo derecho de cinco sujetos, mientras estimularon con diferentes intensidades de ruido Gaussiano visual el ojo izquierdo, colocando una pantalla entre ambos ojos para evitar la mezcla de estos dos estímulos (periódico y ruidoso) antes de ser detectados por el sistema visual (Figura 9). Utilizando mediciones electroencefalográficas de la región occipital de estos sujetos, demostraron que el fenómeno de la RE puede ocurrir dentro del sistema nervioso central.

**Figura 9. Protocolo de estimulación empleado por Mori y Kai (2002)**



Tomada de Mori y Kai, 2002.

#### **1.4. Resonancia estocástica interna**

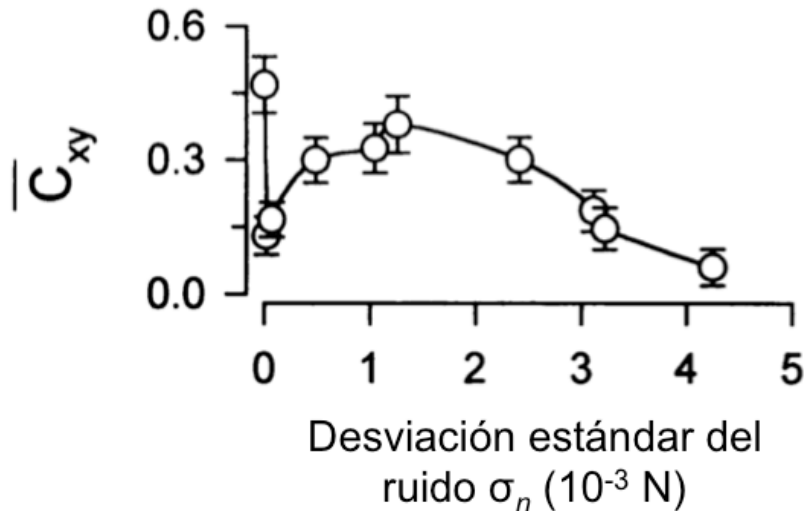
En los sistemas no lineales, con presencia de ruido externo o interno, y sin la presencia de una señal periódica externa, se puede exhibir un fenómeno parecido a la RE. A este fenómeno se le ha denominado resonancia estocástica interna (REI), resonancia de coherencia o resonancia estocástica autónoma (Manjarrez y cols., 2002). Similar a lo que sucede en la RE, un nivel de ruido óptimo puede maximizar la coherencia entre oscilaciones. Sin embargo, en la REI no existe el concepto de señal de entrada o señal de salida (McDonnell y Abbott, 2009); es decir, el efecto del ruido es observado en el mejoramiento de la coherencia o sincronización entre oscilaciones intrínsecas del sistema.

Fueron Sigeti y Horsethemke en 1989 quienes describieron por primera vez este fenómeno en un modelo matemático, en donde reportaron “pseudooscilaciones inducidas por ruido”. Posteriormente, Pikovsky y Kurths (1997) demostraron que el ruido podía producir secuencias de pulsos en un sistema excitable tipo Fitz Hugh-Nagumo, y que la coherencia de estas oscilaciones inducidas por ruido parece incrementar con niveles intermedios del mismo. El-Samad y Kammash (2006) describieron a la REI como un aumento en la regularidad temporal inducido por ruido en sistemas excitables dinámicos, en donde las oscilaciones espontáneas inducidas por ruido se vuelven más coherentes conforme se aumenta la intensidad del mismo, hasta cierto valor. Dado que se especuló que las neuronas usan oscilaciones intrínsecas moduladas por ruido para codificar la información, la REI obtuvo mayor importancia en el área de neurociencias (Gu y cols., 2002).

Manjarrez y colaboradores (2002) describieron el fenómeno de REI por primera vez en el sistema nervioso. Ellos aplicaron estímulos ruidosos táctiles a los cojinetes de la extremidad posterior del gato anestesiado. Observaron un aumento en la coherencia entre los potenciales provocados registrados en la médula espinal (L6) y los potenciales provocados en la corteza somatosensorial S1 (Figura 10). Así mismo, Trenado y colaboradores en el 2014 reportaron en ocho sujetos humanos, un aumento en la coherencia corticomuscular (en la banda beta) cuando se le adicionó ruido de intensidad intermedia al dedo índice,

durante una prueba visuomotora de compensación de fuerza. Actualmente, éstas son las únicas evidencias que reportan el fenómeno de REI en el sistema nervioso.

**Figura 10. Resonancia estocástica interna en la vía somatosensorial del gato anestesiado**



Se muestra la coherencia media ( $C_{xy}$ ) entre la actividad eléctrica de la médula espinal y de la corteza, en función de 10 intensidades de ruido aplicadas a la extremidad posterior de un sujeto. El gráfico forma una U invertida, típica del fenómeno de REI. Los valores son representados como media  $\pm$  error estándar. Tomada de Manjarrez y cols., 2002.

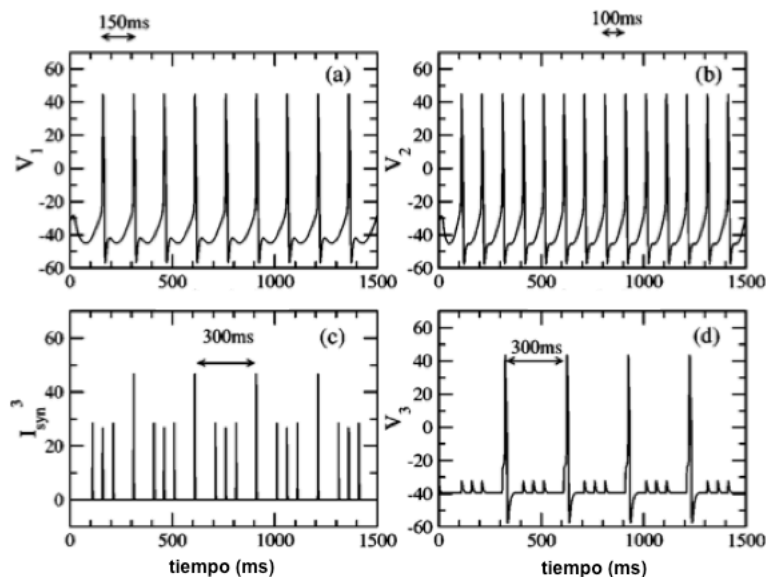
#### 1.4.1. Aproximaciones en el sistema auditivo

En el sistema auditivo, se ha estudiado la coherencia o sincronización entre las oscilaciones provenientes de sus diferentes componentes, principalmente en el contexto de la localización de la fuente sonora (Hartmann, Rakerd y Koller, 2005). Sin embargo, no se ha explorado el campo de la resonancia estocástica interna. A pesar de ello, existen algunos trabajos que aproximan evidencias que resultan útiles para la comprensión de los mecanismos que subyacen la sincronización de la respuesta del sistema auditivo a estímulos auditivos.

Schouten y cols. (1962) mencionan que durante los sonidos complejos, como sucede cuando varios tonos ocurren simultáneamente, es un tono más

bajo (grave) el que es escuchado con mayor probabilidad. Ellos sugieren que debe de existir un mecanismo en las vías superiores a la cóclea que extraiga este tono del estímulo original. Este fenómeno se conoce como la “ilusión de la fundamental inexistente”, el cual se caracteriza por la percepción de un tono (más bajo) que está físicamente ausente en el estímulo vibratorio (Chialvo, 2003). De mayor relevancia para este trabajo resulta el aporte de Balenzuela y García-Ojalvo del 2005, en el que desarrollaron la matemática que explicaría este fenómeno en una configuración binaural. Empleando un modelo de tres neuronas, en el que dos neuronas aferentes estimulan con frecuencias diferentes a una tercera neurona que responde con una frecuencia ausente en los estímulos aferentes, se puede ejemplificar este fenómeno, que también es llamado resonancia fantasma (Figura 11).

**Figura 11. Resonancia fantasma en un modelo sináptico de tres neuronas**



Los paneles superiores representan el potencial de membrana de dos neuronas aferentes alimentadas con dos señales sinusoidales de períodos  $T_1 = 150$  ms y  $T_2 = 100$  ms. Los paneles inferiores representan la corriente sináptica que actúa sobre la neurona que recibe las aferencias de las neuronas anteriores, al igual que el potencial de membrana de la misma. Se observa una resonancia fantasma en el panel inferior derecho de  $T_0 = 300$  ms.  $I_{syn}$  = corriente sináptica;  $V$  = voltaje. Tomada de Balenzuela y García-Ojalvo, 2005.

Si bien estos trabajos emplean estímulos determinísticos (no aleatorios), permiten realizar un primer acercamiento sobre la manera en que un sistema integrativo, como lo es el sistema nervioso central, puede procesar la sincronización entre dos fuentes de estimulación. Interesantemente, Balenzuela y García-Ojalvo (2005) mencionan que el ruido puede mejorar la extracción de la fundamental inexistente y, por lo tanto, facilitar el fenómeno de resonancia fantasma.

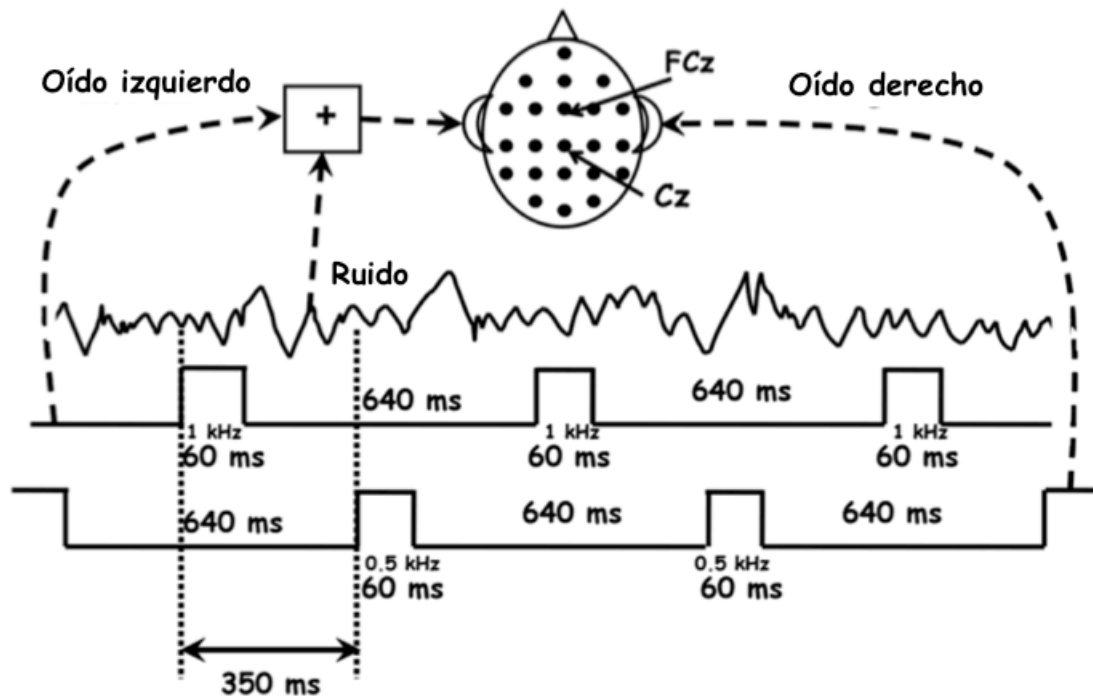
En el 2010, Ward, Maclean y Kirschner buscaron comprobar si el ruido podría mediar la sincronización entre y dentro de zonas del sistema nervioso central funcionalmente relevantes para la audición. Para ello, presentaron dos estímulos sinusoidales de intensidad periumbral: para el oído izquierdo, un tono de 1000 Hz; para el oído derecho un tono de 500 Hz, ambos a 5 dB por arriba del umbral de audición (SL), en 10 sujetos humanos. En el oído izquierdo se adicionó ruido acústico de banda ancha en 5 diferentes niveles, mientras se registraba la actividad eléctrica de la corteza cerebral utilizando electroencefalografía de 64 canales (Figura 12). Usaron el análisis de componentes unitarios y un subsecuente ajuste de dipolo unitario para localizar las fuentes neurales activadas por esta prueba.

Posteriormente, midieron la respuesta transitoria de 40 Hz a estos estímulos, al igual que la sincronización entre componentes para cada uno de los niveles de ruido empleados, con la finalidad de ver si es posible observar el fenómeno de RE en la sincronización dentro y entre regiones neurales.

Sus resultados demostraron que niveles intermedios de ruido aumentan la amplitud de la respuesta transitoria de 40 Hz en zonas del sistema nervioso central asociadas al procesamiento de la información auditiva, como lo son el giro superior de la corteza temporal derecha e izquierda. Interesantemente, el ruido de intensidad intermedia aumenta también la amplitud de esta respuesta en regiones no sensitivas, como el giro superior izquierdo de la corteza frontal y el giro cingulado izquierdo de la corteza parietal. Ésta evidencia sugiere una presencia más distribuida de este tipo de respuesta, no solamente en la corteza auditiva. Consistente con lo reportado por Mori y Kai (2002), el ruido aplicado al

oído izquierdo se mezcló con el estímulo presentado al oído derecho dentro del sistema nervioso central.

**Figura 12. Esquema representativo del protocolo de estimulación empleado por Ward y cols., (2010)**



Se presentaron dos estímulos de tonos puros diferentes en el oído derecho e izquierdo de 10 sujetos, adicionando 5 niveles de ruido de banda ancha auditivo al estímulo izquierdo, mientras se registraba la actividad eléctrica del sistema nervioso central usando la electroencefalografía de 64 canales. En el esquema se muestran pulsos cuadrados de 60 ms de duración y de 20 dB en los estímulos de tonos puros que fueron empleados para otros fines, no mencionados en este trabajo. Tomada de Ward y cols., 2010.

Bajo este esquema reportaron igualmente que el ruido produce un incremento en la sincronización de las oscilaciones entre estas regiones, especialmente en las bandas alfa y gama.

Estos resultados aportan evidencia de que el ruido puede aumentar la sincronización de las neuronas sensibles a las frecuencias de estímulo utilizadas (1000 Hz y 500 Hz) en las regiones cerebrales que presentan la respuesta

transitoria de 40 Hz. Además, la sincronización entre estas regiones también aumentó para niveles particulares de ruido, por lo que el fenómeno de RE puede observarse dentro y entre regiones del sistema auditivo.

Tanaka y cols. en el mismo año (2010) demostraron que el ruido auditivo no mejora la coherencia entre los hemisferios cerebrales pero sí dentro de estas regiones. Ellos presentaron un estímulo sinusoidal de 1000 Hz con amplitud modulada a 40 Hz, de 40 dB SL de intensidad en el oído izquierdo de 10 sujetos, mientras una señal ruidosa (ruido modulado de 50 a 10,000 Hz) en 5 diferentes intensidades (incluyendo la condición “sin ruido”) les era presentada al oído derecho. Registraron los potenciales provocados de las zonas temporales izquierda y derecha del cráneo de los sujetos utilizando magnetoencefalografía y midieron la coherencia dentro y entre estas zonas.

Ellos demostraron con este experimento un aumento en la coherencia de los potenciales provocados en el hemisferio derecho (contralateral al estímulo sinusoidal de amplitud modulada) cuando la intensidad del ruido presentado es intermedia, pero no observaron ningún efecto del ruido sobre la coherencia entre hemisferios.

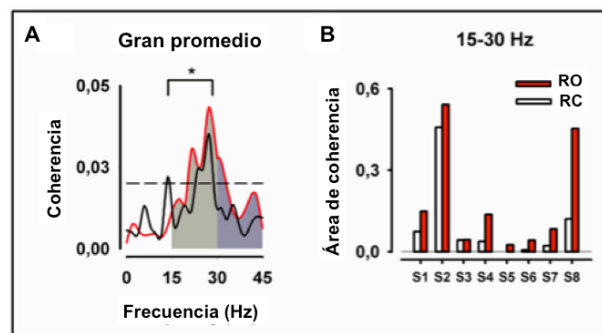
Estos últimos trabajos muestran un interés en el efecto que tiene el ruido sobre la sincronización de las oscilaciones presentes en el sistema auditivo, cuando se presentan estímulos binaurales. De igual manera, representa un importante avance en la comprensión de los mecanismos que subyacen al fenómeno de RE en el sistema auditivo. No obstante, ninguno de ellos aborda el fenómeno de resonancia estocástica interna *per se*.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resonancia estocástica interna, por definición, hace referencia a un aumento en la sincronización o coherencia entre las oscilaciones intrínsecas de un sistema mediado por niveles intermedios de ruido (McDonnell y Abbott, 2009). Los experimentos realizados por Manjarrez y cols. (2002) y Trenado y cols. (2014) aportan evidencia experimental sobre este fenómeno en el sistema somatosensorial del gato y del humano, respectivamente. Sin embargo, ambos trabajos hacen referencia a la interacción del estímulo ruidoso externo con el ruido interno del propio sistema. Trenado y cols. (2014) incluso adjudican las diferencias en las respuestas entre individuos frente una la tarea visuomotora a las diferencias entre el nivel de ruido interno del sistema nervioso de cada sujeto (Figura 13).

**Figura 13. Coherencia corticomuscular (CCM) durante una prueba visuomotora de compensación de fuerza del dedo índice**



A) Se observa el gran promedio de la CCM en función de la frecuencia. Se observan diferencias para la condición sin ruido (línea negra) y para la condición con un nivel de ruido óptimo (línea roja) aplicado al dedo índice para el rango de frecuencias de 15 a 30 Hz. La línea punteada indica la coherencia media. B) Diferencias entre los ocho individuos en el área bajo la curva de coherencia (coherencia para todas las frecuencias medidas) bajo la condición sin ruido (RC) y con ruido de intensidad óptima (RO). Tomada de Trenado y cols., 2014.

Anteriormente, se ha descrito la importancia del ruido interno en el fenómeno de RE. Se demostró que el nivel de ruido interno (diferente para cada sujeto) modula el efecto de tipo RE que se puede observar cuando se presenta algún estímulo ruidoso externo al sistema visual, y que a menor cantidad de ruido interno, mayor es el efecto de RE (Aihara y cols., 2008). Esto es válido cuando una señal subumbral y el ruido se mezclan dentro del sistema nervioso central, no antes de llegar a la retina. Bajo esta misma premisa, Ward y cols. (2010) propusieron que la interacción en el sistema nervioso entre dos ruidos no correlacionados resultaría en una disminución del ruido de salida, ya que las fluctuaciones tenderían a cancelarse.

En este contexto, la evidencia presentada hasta ahora sugiere dos interrogantes: ¿Qué sucedería con la coherencia de las oscilaciones internas entre regiones funcionalmente similares si ahora el sistema nervioso es estimulado con más de una fuente de ruido? y ¿De qué manera podría fijarse el nivel de ruido interno del sistema, posibilitando una medición de la interacción entre el ruido interno y una señal ruidosa externa?

Al no existir evidencia experimental en la literatura que responda estas preguntas, se decidió explorar el fenómeno de REI en la vía auditiva del humano.

### **3. Hipótesis**

Un nivel óptimo de ruido auditivo externo produce un aumento en la coherencia entre las oscilaciones de la corteza cerebral de los lóbulos temporales izquierdo y derecho.

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

Comprobar la existencia del fenómeno de resonancia estocástica interna en la vía auditiva del humano.

### **4.2. Objetivos específicos**

1. Determinar la escala auditiva categórica de volumen para cada sujeto.
2. Modular en intensidad de la aplicación de un estímulo ruidoso a un canal del sistema auditivo mientras se mantiene fija la intensidad de un segundo estímulo auditivo ruidoso no correlacionado en el otro canal (estimulación binaural), mientras se registra la actividad eléctrica de las zonas temporales de los sujetos.
3. Calcular la coherencia entre las oscilaciones de la actividad eléctrica de las zonas temporales con respecto a las diferentes intensidades de ruido presentadas a los sujetos durante la prueba.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para comprobar la hipótesis planteada se realizó un trabajo experimental en el que se utilizaron dos fuentes de ruido auditivo externo (sin la adición de una señal periódica) que se presentaron a través de un par de audífonos a 9 sujetos, mientras se registraba la actividad eléctrica cortical utilizando el EEG.

### 5.1. Sujetos

19 sujetos voluntarios diestros (10 mujeres y 9 hombres) tomaron parte en este estudio. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en este trabajo (Anexo 1) y se les aplicó un cuestionario previo y posterior al protocolo experimental con preguntas para conocer sobre el estado de salud de los sujetos (Anexo 2). Todos los procedimientos se realizaron conforme a lo señalado en la declaración de Helsinki de 1964, establecida por la Asociación Médica Mundial (Anexo 3), de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y han sido aprobados por el comité de bioética de la Facultad de Medicina de la de esta institución. Para elegir a los sujetos se realizó un muestreo no probabilístico (determinístico conveniente).

#### 5.1.1. Criterios de inclusión/exclusión/eliminación

Para la selección de los sujetos participantes en el estudio se emplearon los siguientes criterios:

*De inclusión:*

- 1) Sujetos de sexo indistinto.
- 2) Sujetos en un rango de edad de 18 a 35 años.

- 3) Sujetos que aceptaran participar en el estudio voluntariamente, firmando un consentimiento informado.
- 4) Sujetos sin diagnóstico de patología neurológica.
- 5) Sujetos sin consumo de estupefacientes y/o medicamentos de acción neurológica en las últimas 24 horas.

*De exclusión:*

- 1) Sujetos menores a 18 o mayores a 35 años.
- 2) Sujetos que no aceptaron firmar el consentimiento informado.
- 3) Sujetos con diagnóstico de patología neurológica.
- 4) Sujetos con consumo de estupefacientes y/o medicamentos de acción neurológica en las últimas 24 horas.

*De eliminación:*

- 1) Sujetos que solicitaron detener el protocolo de estimulación.
- 2) Sujetos que reportaron alguna molestia, incomodidad o somnolencia durante el estudio.
- 3) Sujetos que se movieron durante el registro electroencefalográfico.
- 4) Sujetos cuya impedancia de los electrodos fuera mayor a 5 kOhm.

## **5.2. Paradigma experimental**

Durante la sesión experimental, los sujetos se sentaron cómodamente en una habitación aislada eléctricamente y escasamente iluminada, con los ojos vendados. Se les pidió colocarse un audífono en el oído derecho y otro en el izquierdo y no moverse durante el protocolo de estimulación. Se les solicitó informar de cualquier incomodidad, molestia o en caso de sentir somnolencia.

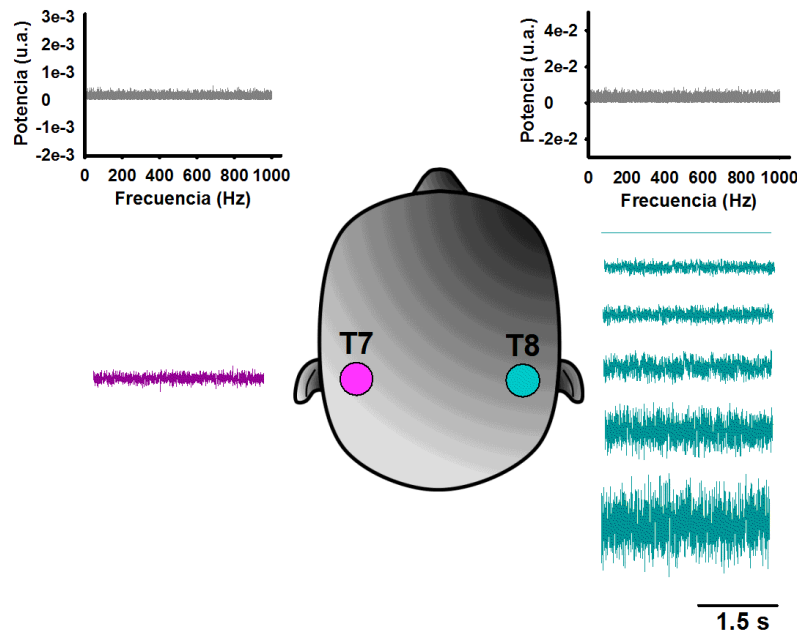
## **5.3. Protocolo de estimulación**

Dos señales aleatorias fueron producidas por dos generadores de señales independientes (Wavetek 132 y Tektronix AFG3021C), de tal forma que ambas señales no presentaran correlación alguna. Las señales aleatorias fueron del

tipo ruido blanco Gaussiano de amplio espectro, y se presentaron de forma binaural y simultáneamente por medio de un par de audífonos. La duración de los estímulos fue de ~30 segundos mientras que el intervalo entre éstos fue de ~30 segundos. La intensidad de estos estímulos fue medida utilizando un decibelímetro digital HER-400 (Sound Level Meter, Steren).

Seis intensidades de la señal ruidosa (38, 56, 57, 61, 66 y 69 dB) se presentaron de forma aleatoria al oído derecho, mientras que la intensidad del ruido presentado al oído izquierdo se mantuvo igual durante todo el experimento (Figura 14). En total, se presentaron 6 estímulos por cada sujeto.

**Figura 14. Esquemmatización del paradigma experimental**



En la parte superior se pueden apreciar los espectros de potencia de los ruidos presentados al oído derecho e izquierdo de los sujetos, cuyo trazo se observa justo debajo. Las posiciones T7 y T8 del EEG se muestran en magenta y turquesa, respectivamente. La intensidad de la señal ruidosa presentada al oído izquierdo se mantuvo igual para cada estímulo, mientras que la del oído derecho se varió de forma aleatoria.

Al existir evidencia de que distintas intensidades de ruido Gaussiano no producen efectos significativos sobre los potenciales provocados en la corteza

auditiva (Tanaka y cols., 2010), se determinó la intensidad del estímulo aplicado al oído izquierdo usando el ensayo para la determinación psicofísica de la escala auditiva categórica de volumen (Röhl y Uppenkamp 2012).

### 5.3.1. Determinación de la escala auditiva de volumen

Usando un generador de señales (Tektronix AFG3021C) se presentaron por medio de un audífono al oído izquierdo de cada sujeto secuencias aleatorias de 11 estímulos ruidosos (ruido blanco Gaussiano) de intensidades diferentes (desde 39 hasta 49 dB). Cada estímulo tuvo una duración de aproximadamente 3 segundos y se presentó cada 6 segundos. Se emplearon un total de 5 secuencias aleatorias por sujeto.

Como ha sido previamente descrito por Pascoe (1978) y por Röhl y Uppenkamp (2012), se le pidió a cada sujeto clasificar el volumen del estímulo en una escala con 11 posibles respuestas en categorías marcadas por colores (Figura 15). Cada respuesta se categorizó con números del 0 al 9, no visibles para el sujeto. Posteriormente se obtuvo el valor máximo de referencia (en dB) que cada sujeto clasificó como el de mayor volumen y se normalizó al 100%. Usando un ajuste sigmoideo de tres parámetros se calculó el valor (en dB) correspondiente al 30% del valor máximo de referencia.

**Figura 15. Escala categórica de volumen**

DEMASIADO ALTO	9
MUY ALTO	8
ALTO	7
INTERMEDIO ALTO	6
INTERMEDIO	5
INTERMEDIO BAJO	4
BAJO	3
MUY BAJO	2
MÁS BAJO	1
INAUDIBLE	0



#### **5.4 Registro electrofisiológico**

Para registrar la actividad eléctrica de los lóbulos temporales de cada sujeto se empleó la técnica de electroencefalografía, usando un sistema estándar (10-20) de registro de 32 electrodos, con referencia en EzA (lóbulos auriculares) y tierra en Cz. Se utilizó un amplificador Synamps 2 (NeuroScan, El Paso, TX) y el software *Scan 4.3.1* (Compumedics, E.U.A.). Los registros se obtuvieron con un filtro pasabandas abierto en el rango DC a 200 Hz, una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y adquisición continua. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5 kOhm durante todo el experimento. El ruido auditivo fue registrado en paralelo a la actividad del EEG, empleando un amplificador GRASS P511 (AC Amplifier) con un filtro de 0.3 Hz a 10 kHz y un convertidor analógico digital Digidata 1440A (Axon CNS, Molecular Devices) con una frecuencia de muestreo de 100 kHz.

#### **5.5. Procesamiento de datos**

Para fines de este trabajo, fueron considerados los registros de la actividad eléctrica provenientes de las posiciones T7 y T8 del EEG, representativas de los lóbulos temporales izquierdo y derecho. Se calculó el espectro de potencia para cada una de las señales (utilizando la transformada de Fourier) en un rango de 0 a 100 Hz y posteriormente se determinó la coherencia entre ambas utilizando el software *Scan 4.3.1* (NeuroScan, El Paso, TX). El procedimiento detallado ha sido ya explicado por Trenado y cols. (2014) y puede consultarse en el anexo 4. Como medida de la coherencia entre ambas señales electroencefalográficas, se calculó el área bajo la curva de la coherencia (ACoh) para las frecuencias comprendidas entre 0 y 100 Hz.

Para observar el efecto del ruido sobre la coherencia, los valores del ACoh fueron contrastados contra las diferentes intensidades de ruido auditivo presentado al oído derecho de cada participante. Posteriormente, se realizó una clasificación de este efecto. Se consideró como ruido de intensidad óptima (RO) al nivel de ruido para el cual el valor del ACoh aumentó con respecto a la condición donde la intensidad del ruido fue nula (RC). El nivel de ruido para el

cual el valor del ACoh disminuyó con respecto a la condición de RO, fue considerado como ruido de intensidad alta (RA). Los valores del ACoh fueron promediados para cada una de estas condiciones. Para el análisis estadístico se consideraron sólo estos valores.

### **5.6. Análisis estadístico**

Se realizó una prueba no paramétrica Anova de Friedman para buscar diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las condiciones RC, RO y RA, para todos los sujetos. Donde se encontraron diferencias significativas, se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

## 6. RESULTADOS

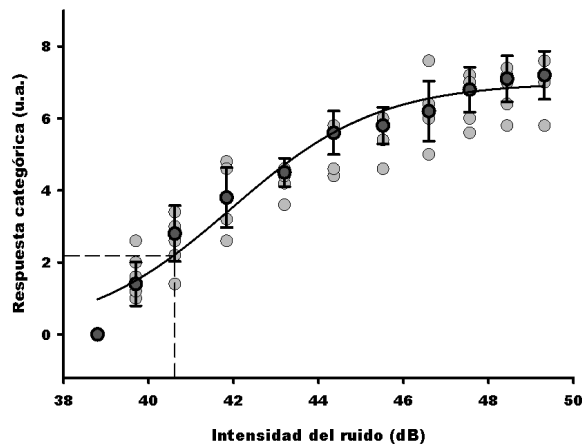
### 6.1. Sujetos

19 sujetos participaron en el estudio, de los cuales 6 fueron excluidos y 4 de ellos eliminados, según lo criterios de exclusión y eliminación. La información adquirida de 9 sujetos (6 mujeres y 3 hombres, edad promedio de  $25.8 \pm 6.5$  años) fue tomada en cuenta para el procesamiento de los datos y su posterior análisis estadístico.

### 6.2. Escala categórica de volumen

En promedio, para todos los sujetos, el volumen del estímulo ruidoso presentado al oído izquierdo considerado como demasiado alto (valor máximo de referencia, 100%) correspondió a  $49 \pm 0.66$  dB. Empleando un ajuste sigmoideo de tres parámetros se calculó el valor al 30% del valor máximo de referencia, el cual correspondió a  $40 \pm 0.59$  dB (Figura 16).

**Figura 16. Ajuste sigmoideo de tres parámetros para los valores promediados de todos los sujetos**

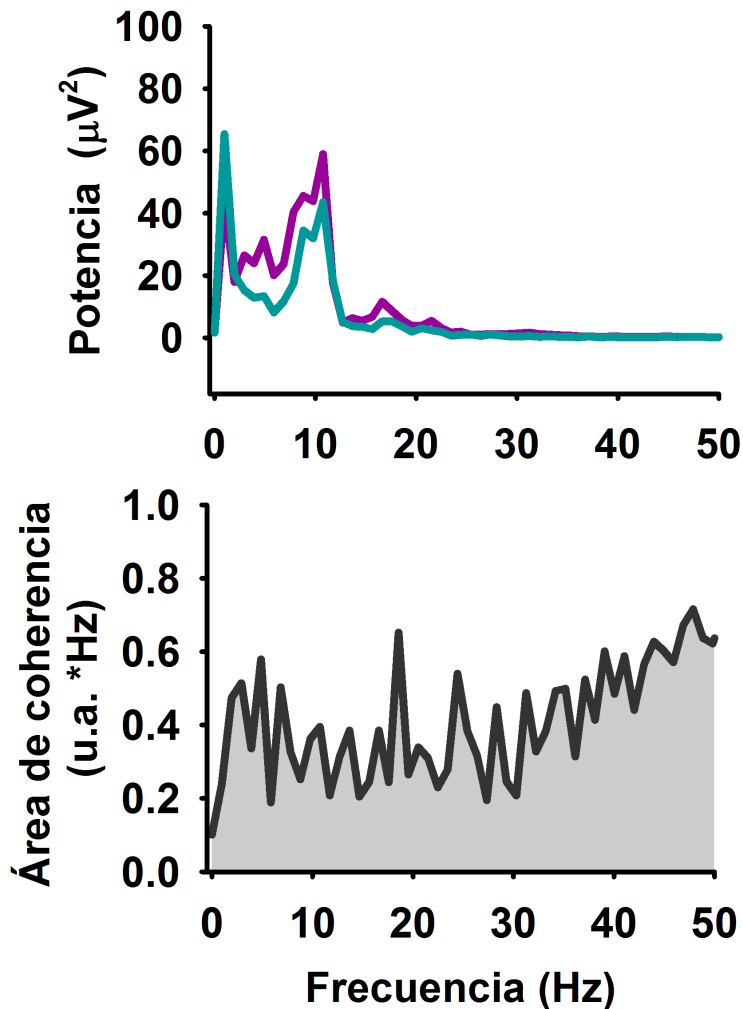


En gris oscuro se observan los valores correspondientes a su categorización para cada intensidad del ruido presentada a los 9 sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar).  $R^2=0.98$ .

### 6.3. Cálculo de la coherencia

En la figura 17 se pueden apreciar los espectros de potencia correspondientes a las oscilaciones eléctricas de los lóbulos temporales derecho e izquierdo de un participante, así como el cálculo de la coherencia entre las mismas, en un rango de frecuencias entre 0 y 100 Hz.

Figura 17. Espectros de potencia y gráfica de coherencia

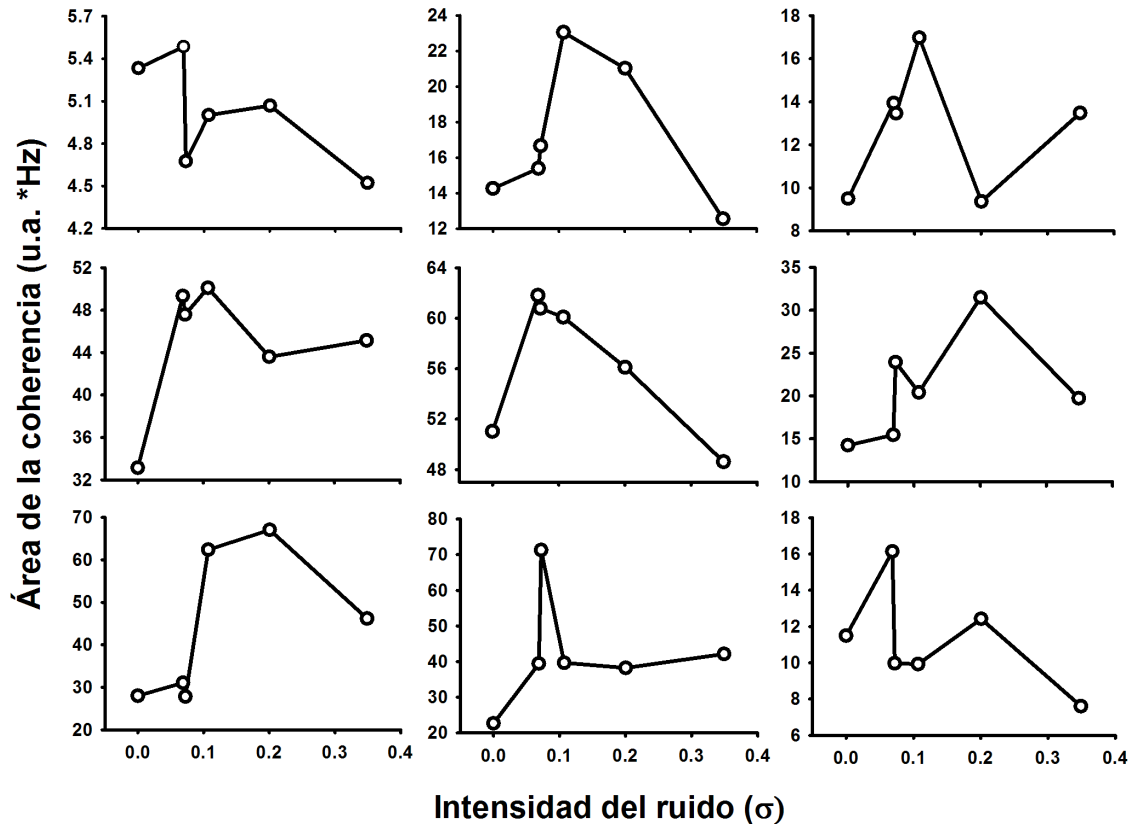


En el panel superior se observan los espectros de potencia de las señales eléctricas obtenidas del lóbulo temporal izquierdo (magenta) y derecho (turquesa) de un sujeto. El panel inferior muestra la coherencia calculada entre ambas señales y el ACoh sombreada en gris.

#### 6.4. Efecto de la intensidad del ruido sobre la coherencia

El valor del ACoh fue contrastado contra las 6 intensidades de ruido presentadas al oído derecho de cada sujeto (Figura 18).

Figura 18. Efecto de la intensidad del ruido sobre la coherencia

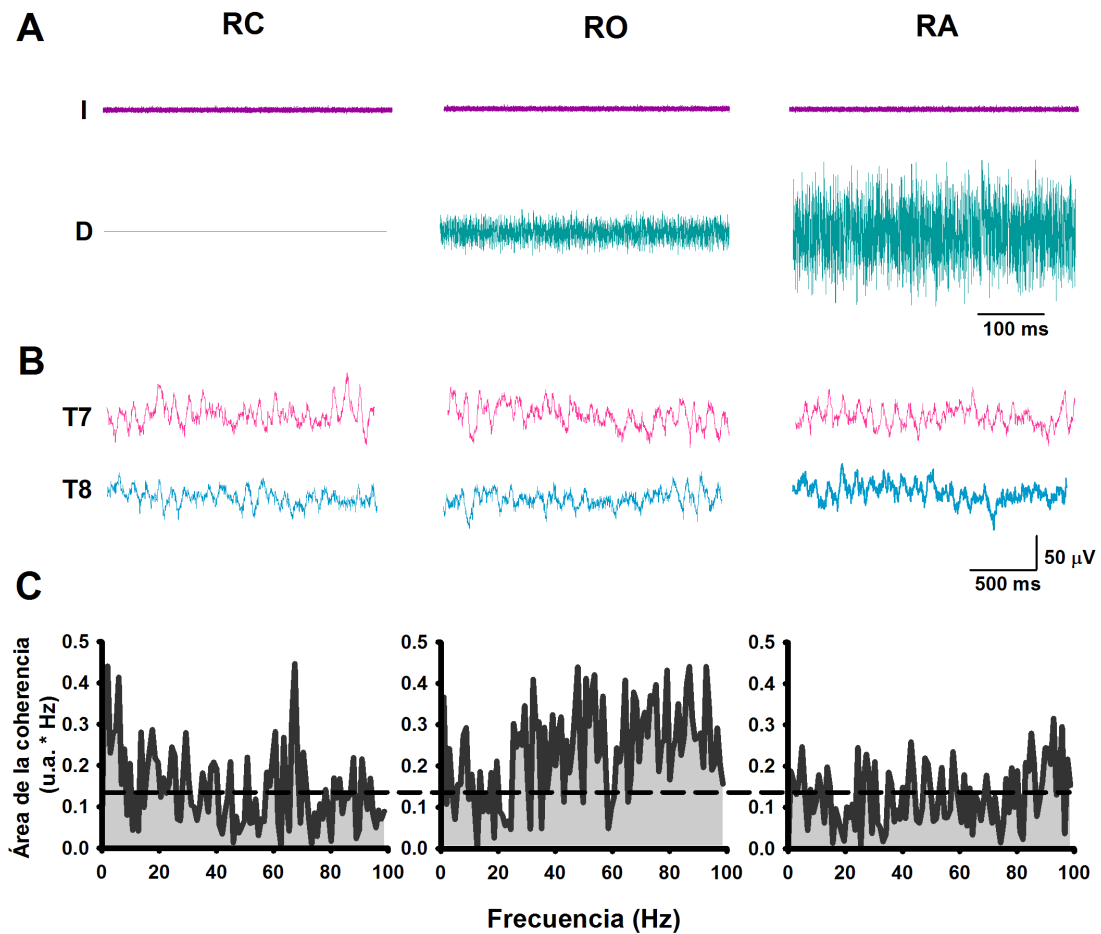


Se observan los valores del área bajo la curva de coherencia para cada uno de los 6 estímulo aplicados (representado como desviaciones estándar del ruido) en el oído derecho de los 9 sujetos participantes. Cada gráfica representa un sujeto, mientras que cada punto, una intensidad de ruido diferente.

En la figura 19 se observa una comparación entre los estímulos auditivos, las señales del EEG y el ACoh calculada para las condiciones de RC, RO y RA. Los valores del área bajo la curva de coherencia considerados para cada sujeto, bajo cada condición (RC, RO y RA) se observan en la figura 20. Se pueden apreciar las diferencias entre individuos. La prueba no paramétrica Anova de

Friedman utilizada para comprobar diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones de RC, RO y RA mostró diferencias significativas entre éstas entre todos los sujetos ( $p < 0.001$ , grados de libertad: 2).

**Figura 19. Condiciones de RC, RO y RA para un sujeto**

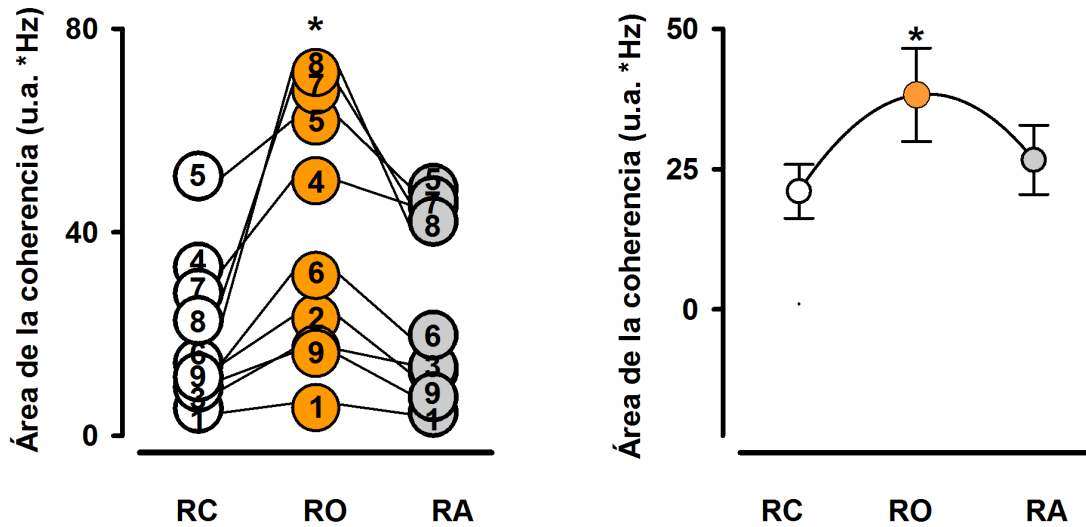


A) Trazos del ruido empleado durante el protocolo de estimulación para el oído izquierdo (magenta) y derecho (turquesa). B) Registros electroencefalográficos de los lóbulos temporales izquierdo (rosa) y derecho (azul) bajo las condiciones mencionadas arriba. C) Gráficas de área bajo la curva de coherencia entre las señales mostradas en B. La línea punteada muestra el valor de la coherencia media para la condición de RC.

Posteriormente se realizó la prueba de Wilcoxon, que reveló diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones de RO y RC ( $p < 0.08$ ) y

entre RO y RA ( $p < 0.08$ ); sin embargo no se encontraron diferencias entre las condiciones de RC y RA.

**Figura 20. Resonancia estocástica interna en la vía auditiva del humano**



El primer panel muestra los valores del ACoh con respecto a las condiciones de RC (blanco), RO (anaranjado) y RA (gris). La prueba no paramétrica de Friedman mostró que existen diferencias significativas entre estos grupos. El segundo panel muestra el promedio  $\pm$  la desviación estándar del valor del área bajo la curva de coherencia para las mismas condiciones. Para la condición de RC =  $21.06 \pm 4.8$ ; para la condición de RO =  $38.25 \pm 8.3$ ; para la condición de RA =  $26.65 \pm 6.14$ .

## 7. DISCUSIÓN

Los resultados reportados en el apartado anterior demuestran el fenómeno de resonancia estocástica interna en la vía auditiva del humano.

En primera instancia, resulta importante discutir la forma en la que fue determinada la intensidad del estímulo ruidoso que se presentó al oído izquierdo de los sujetos, y el cual se mantuvo fijo durante el protocolo de estimulación (40 dB). En el 2010, Tanaka y cols. no reportaron diferencias significativas en la potencia ni en la coherencia de fase de los potenciales provocados de la corteza auditiva cuando se presentan estímulos ruidosos (ruido Gaussiano) al oído contralateral. En cambio, existen pruebas psicofísicas que se utilizan para determinar umbrales de audición para señales ruidosas (Röhl y Uppenkamp 2012). La prueba empleada en este trabajo es una modificación de la utilizada por Pascoe (1978) para la medición de umbrales de detección usando tonos puros.

La intensidad de 40 dB empleada en el protocolo de estimulación como ruido de intensidad fija corresponde a una intensidad “baja”, según lo reportado por Röhl y Uppenkamp (2012) para ruido rosa. Lo mismo sucede para las variaciones en intensidad presentadas al oído derecho de los sujetos en este trabajo (todas pertenecen a una intensidad “media”). Sin embargo, esta comparación no puede hacerse de manera categórica puesto que el trabajo mencionado utilizó ruido rosa. Resultó importante entonces analizar las curvas psicofísicas de la percepción contra la intensidad física de diferentes tipos de ruido, al igual que explorar el efecto del ruido Gaussiano sobre otras áreas relevantes en el procesamiento de la información auditiva.

En este trabajo de tesis se demostró que un nivel intermedio de ruido puede mejorar la coherencia entre la actividad eléctrica de los lóbulos temporales derecho e izquierdo (en las frecuencias de 0 a 100 Hz). Estos resultados concuerdan con lo reportado por Ward y cols. (2010), quienes buscaban observar el fenómeno de RE en la sincronización de regiones de



procesamiento de la información auditiva. Ellos emplearon un estímulo de 1000 Hz y otro de 500 Hz de forma binaural, adicionando diferentes niveles de ruido al primero y observaron un aumento en la sincronización entre las oscilaciones de la actividad eléctrica de la corteza temporal derecha e izquierda, para una intensidad de ruido particular. Si bien los tonos empleados de forma binaural en esta configuración son distintos, también son armónicos. Esto sugiere una interrogante nueva: ¿En qué medida la similitud de en el rango de la frecuencia entre los estímulos binaurales puede afectar la coherencia o sincronización entre las regiones temporales?

La actividad eléctrica de la corteza temporal responde de manera distinta ante un tono puro que ante un estímulo ruidoso. Cuando se presenta un tono puro, se puede observar una respuesta oscilatoria de 40 Hz de frecuencia y alrededor de 500 ms de duración, llamada respuesta transitoria de 40 Hz (Galambos y cols., 1981), en neuronas corticales sensibles a la frecuencia de estimulación. En cambio, el ruido puede modular la actividad eléctrica de un mayor número de neuronas, desde la membrana basilar del órgano de Corti hasta la corteza cerebral de los lóbulos temporales (Röhl y Uppenkamp, 2012). Siendo así, se podría especular que la coherencia o sincronización entre la corteza cerebral temporal derecha e izquierda sea sensible a los componentes en frecuencia del estímulo binaural presentado, por ejemplo, que aumente cuando ambos estímulos son parecidos en el rango de la frecuencia.

Tanaka y cols. (2010) reportaron que las variaciones en la intensidad del ruido auditivo presentado al oído derecho no producen un aumento en la coherencia entre hemisferios, cuando se presenta de forma contralateral un tono de 1000 Hz de amplitud modulada (en 40 Hz). Esto aporta más evidencia sobre un posible mecanismo de sincronización entre regiones funcionalmente relevantes para el procesamiento de las señales auditivas dependiente de los componentes en frecuencia de la señal de estímulo.

Independientemente de esto, resulta interesante destacar dos aspectos relevantes de los resultados obtenidos en este trabajo.

El primero hace referencia a la utilización de dos fuentes de ruido externo para observar el fenómeno de REI. Se ha propuesto que la adición de ruido no correlacionado proveniente de múltiples fuentes resultaría en una disminución de sus posibles efectos ya que sus fluctuaciones tenderían a cancelarse (Ward y cols., 2010). El fenómeno de REI reportado en este trabajo de tesis es contrario a esta afirmación, y demuestra por primera vez que la utilización de más de un estímulo ruidoso puede tener efectos significativos sobre un sistema sensorial.

La importancia de la interacción entre los estímulos externos y el ruido interno, sobre todo en experimentos de RE, ha sido señalada como determinante en la presentación de este fenómeno (Aihara y cols., 2008). El ruido auditivo presentado al oído izquierdo de los sujetos en este trabajo, cuya intensidad se mantuvo en el mismo valor durante el protocolo de estimulación (40 dB) y dado que su característica es ser una señal aleatoria, podría ser una herramienta útil para la modulación del ruido interno en un sistema sensorial. Al ser esta la primera vez que se emplea esta configuración, es necesario estudiar con mayor detalle hasta qué punto puede modificar el ruido interno del sistema.

El segundo aspecto es sobre las implicaciones que tiene sobre el funcionamiento del sistema auditivo, el hecho de que exista una mayor coherencia entre áreas de relevancia para el procesamiento de la información auditiva. La sincronización neural es un mecanismo putativo por medio del cual distintas regiones cerebrales especializadas en realizar funciones específicas se comunican con el propósito de establecer redes temporales para poder llevar a cabo procesos de percepción, cognición y acción (Ward y cols., 2010). Además de esto, existe un vínculo que relaciona regiones diferentes o distantes del cerebro con procesos cognitivos, como memoria, atención o cognición (Ward, 2003). El fenómeno de REI observado en este trabajo aporta información sobre el uso de la RE por parte del sistema auditivo para la realización de este tipo de tareas, incluso sin la necesidad de una señal periódica externa. Más aún, el ruido podría ser explotado como técnica o procedimiento para tratar o mejorar estos procesos en pacientes que ven estas capacidades disminuidas.

## 8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En esta tesis hemos demostrado que tras la adición binaural de dos señales auditivas ruidosas no correlacionadas entre sí es posible observar el fenómeno de REI en la actividad eléctrica entre las áreas corticales derecha e izquierda relevantes en el procesamiento de la información auditiva en el humano. Este trabajo es el primero en reportar el fenómeno de REI en la vía auditiva, así como en determinar una escala psicofísica de volumen para diferentes intensidades de ruido blanco Gaussiano auditivo.

Tomando como referencia lo reportado en esta tesis, resultaría interesante explorar lo que sucede con la escala auditiva de volumen empleando diferentes colores del ruido y modulando sus anchos de banda, así como ampliar el rango de intensidades. De igual manera, es atrayente la idea de realizar otro tipo de pruebas para estudiar en qué medida la similitud en sus componentes espectrales entre dos señales auditivas binaurales puede modificar la sincronización entre áreas corticales involucradas en el procesamiento de la información auditiva, así como el efecto que podrían tener los diferentes tipos de ruido sobre el ruido interno propio del sistema.

El fenómeno de RE y de REI han adquirido mayor relevancia dentro del área de las neurociencias y han resultado ser fenómenos con un gran potencial para ser explotados con el fin de mejorar procesos realizados por el sistema nervioso, por lo que su estudio y un mejor entendimiento de los mismos representa para las neurociencias un área muy prometedora que puede proveer resultados interesantes prospectos novedosos.

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Puebla de Zaragoza a            de            de 2015

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Por medio de este documento, yo \_\_\_\_\_ consiento y acepto participar en el proyecto de investigación titulado: “Resonancia estocástica interna en la vía auditiva del humano”.

Se me ha informado que el objetivo de este estudio es evaluar, por medio de un EEG, la propagación de ondas en el humano. Se me ha explicado que mi participación consiste en realizarme una prueba psicofísica mientras se obtienen los registros EEG.

Declaro que se me ha informado claramente que el estudio de EEG y las pruebas cognitivas en las que participaré son inocuas y no presentan riesgos para la salud. Además, declaro que acudo a este estudio por voluntad propia sin que medie ningún incentivo material o monetario.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo en el desarrollo del protocolo, así como responder a cualquier pregunta y aclararme cualquier duda que plantee a cerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, así como de cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

El investigador principal me ha dado seguridades que los datos relacionados con mi persona serán manejados en forma confidencial y que en ningún momento se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer con respecto a mi participación en el mismo.

Finalmente, entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello implique u ocasione algún tipo de molestia.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del  
investigador principal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

## ANEXO 2. CUESTIONARIO

Nombre:

Sexo:

Edad:

Fecha:

### Preguntas previas

1. ¿Ha consumido bebidas alcohólicas en las últimas 24 horas? (de ser sí, anote hace cuántas horas)

2. ¿Ha consumido café o té en las últimas 24 horas? (de ser sí, anote hace cuántas horas)

3. ¿Padece de alguna enfermedad crónica (diabetes, hipertensión, epilepsia, etc.)?

4. ¿Padece de alguna enfermedad aguda en este momento (gripa, contusiones, infecciones, etc.)?

5. ¿Consume algún fármaco en este momento? ¿Cuál y cuál es la dosis?

6. ¿Padece de migrañas? ¿Qué tan seguido?

7. ¿Había usted colaborado como participante en alguna investigación similar anteriormente?

### Preguntas posteriores

8. ¿Se sintió incómodo en algún momento antes, durante o después del protocolo?

9. ¿Sintió alguna molestia en algún momento antes, durante o después del protocolo?

10. Comentarios:

## ANEXO 3. DECLARACIÓN DE HELSINKI

### DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres  
humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y  
enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea  
General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea  
General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

#### A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información

identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

## B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico protegerla vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.



13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un

médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participaren estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas

circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

#### C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

## ANEXO 4. CÁLCULO DE LA COHERENCIA

Debido a que la función de coherencia requiere los valores complejos del espectro de potencia (SP), primero el SP de un canal (c) se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$SP_c(f) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i(f) C_i^*(f), \quad (1)$$

en donde  $C_i$  representa la transformada de Fourier del canal c para un número de segmento dado ( $i = 1, \dots, n$ ) y  $C_i^*$  indica el conjugado complejo. Después de esto, los valores de coherencia fueron calculados entre los canales EEG-EEG de las áreas auditivas primarias T7 y T8 para calcular la sincronización entre ambas señales. Los valores de coherencia fueron calculados usando la siguiente fórmula:

$$Coh_{c1,c2}(f) = \frac{|S_{c1,c2}(f)|^2}{|SP_{c1}(f)||SP_{c2}(f)|}, \quad (2)$$

en donde

$$S_{c1,c2}(f) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i(f) C_i^*(f), \quad (3)$$

tal que  $S_{c1,c2}(f)$  es el espectro cruzado para la señal electroencefalográfica para los canales c1 y c2 en la frecuencia  $f$ , y  $SP_{c1}(f)$  y  $SP_{c2}(f)$  son los respectivos espectros de potencia para los canales C1 y C2 en la frecuencia. Para la frecuencia  $f$ , el valor de la coherencia  $Coh_{c1,c2}(f)$  corresponde al cuadrado de la magnitud de un coeficiente de correlación complejo. La función  $Coh_{c1,c2}(f)$  es un número real entre 0 y 1, y su valor es considerado significativo si es mayor al nivel de confianza (CL):

$$CL(\alpha) = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{n-1}}, \quad (4)$$

en donde  $n$  es el número de segmentos de 512 puntos y  $\alpha$  es el nivel de confianza deseado. Se consideró un valor de coherencia significativo por arriba de 95% del límite de confianza. Para  $n=300$  segmentos y  $\alpha=0.95$ ,  $CL=0.01$ .



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aihara T, Kitajo K, Nozaki D, Yamamoto Y (2008). Internal noise determines external stochastic resonance in visual perception. *Vision Research*, 48: 1569-73.
- Art JJ, Crawford AC, Fettiplace R, Fuchs PA (1985). Efferent modulation of hair cell tuning in the cochlea of the turtle. *J Physiol*, 360:397–421.
- Balenzuela P, García-Ojalvo J (2005). Neural mechanism for binaural pitch perception via ghost stochastic resonance. *Chaos*, 15: 023903-1-8.
- Banaschewski T, Brandeis D (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(5): 415-35.
- Benzi R, Sutera A, Vulpiani A (1981). The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A*, 14: L453–L457.
- Bezrukov SM, Vodyanoy I (1997). Signal transduction across alamethicin ion channels in the presence of noise. *Biophys J*, 73: 2456-64.
- Brodal A (1981). *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. 3ª edición. New York: Oxford University Press: 1053 pp.
- Brown MC (2003). Audition. En: Squire LR, Bloom FE, McConnel SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond M, editores. *Fundamental neuroscience*. 2ª edición. San Diego CA: Elsevier Science; pp. 699-726.

- Cant NB, Benson CG (2003). Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. *Brain Res Bulletin*, 60: 457-74.
- Cantor DS (1999). An overview of quantitative EEG and its applications to neurofeedback. En: Evans JR, Abarbanel A. *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback*. Australia: Academic Press; 3-27.
- Chialvo DR (2003). How do we hear what is not there: A neural mechanism for the missing fundamental illusion. *Chaos*, 13: 1226-30.
- Colgin LL (2013). Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annual review of neuroscience*, 36: 295-312.
- Collins JJ (1999). Fishing for function in noise. *Nature*, 402: 241-242.
- DeBoer E (1980). Auditory physics, Physical principles in hearing therapy. I. *Physics Reports*, 62(2): 87-174.
- Douglas LO (2000). Ascending efferent projections of the superior olivary complex. *Microscopy Res Tech*, 51: 355-363.
- Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, Moss F (1993). Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, 365: 337-340.
- El-Samad H, Khammash M (2006). Coherence resonance: A mechanism for noise induced stable oscillations in gene regulatory networks. *Proceedings of 44<sup>th</sup> IEEE Conference on Decision & Control*, 2382-87.

- Elliott S, Shera CA (2012). The cochlea as a Smart structure. *Smart Mater Struct*, 21(6): 064001.
- Fujioka T, Trainor LJ, Large EW, Ross B (2009). Beta and gamma rhythms in human auditory cortex during musical beat processing. *Ann N Y Acad Sci*, 1169: 89-92.
- Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Nat Acad Sci USA*, 78(4): 2643-47.
- Gil-Loyzaga P, Pujol R (2010). Fisiología del receptor y la vía auditiva. En: Fernández-Tresguerres JA, coordinador. *Fisiología Humana*. 4ª edición. México: McGraw-Hill; pp. 227-37.
- Gu H, Yang M, Li L, Liu Z, Ren W (2002). Experimental observation of the stochastic bursting caused by coherence resonance in a neural pacemaker. *Neuroreport*, 16; 13(13): 1657-60.
- Güntekar B, Basar E (2015). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.001>.
- Hackney CM, Furness DN (1995). Mechanotransduction in vertebrate hair cells: structure and function of the stereociliary bundle. *Am J Phys Cell Phys*, 268(1): C1-C13.
- Hartmann WM, Rakerd B, Koller A (2005). Binaural coherence in rooms. *Acustica*, 91: 451-462.
- Hochmair I, Hochmair E, Nopp P, Waller M, Jolly C (2014). Deep electrode insertion and sound coding in cochlear implants. *Hear Res*, 332: 14-23.

Hudspeth AJ (1989). How the ear's works work. *Nature*, 341: 397:404.

Hudspeth AJ (2013). The inner ear. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, editores. *Principles of neural sciences*. 5ª edición. McGraw-Hill: pp. 654-81.

Hughes JR (2008). Gamma, fast and ultrafast waves of the brain: Their relationships with epilepsy and behaviour. *Epilepsy & Behaviour*, 13: 25-31.

Jackson AF, Bolger DJ (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. *Psychophysiology*, 51: 1061-1071.

Jasper H (1985). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *EEG Clin Neurophysiol*, 10: 371-75.

Jöbges EM, Elek J, Rollnik SD, Dengler R, Wolf W (2002). Vibratory proprioceptive stimulation affects Parkinsonian tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 8(3): 171-176.

Kasier E, Petersen I, Sellden U, Kagawa N (1964). EEG data representation, in broadband frequency analysis. *EEG clin Neurophysiol*, 17: 76-80.

Klimesch W (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29: 169-195.

Knipper M, Dijk P van, Nunes I, Rüttiger L, Zimmermann U (2013). Advances in the neurobiology of hearing disorders: Recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Progress in Neurobiology*, 111: 17-33.

- Kopell N, Whittington MA, Kramer MA (2011). Neuronal assembly dynamics in the beta1 frequency range permits short-time memory. *PNAS*, 108(9): 3779-84.
- Loeb GE (1985). The functional replacement of the ear. *Sci Am*, 252: 104:111.
- Manjarrez E, Diez-Martínez O, Méndez I, Flores A (2002). Stochastic resonance in human electroencephalographic activity elicited by mechanical tactile stimuli. *Neurosci Lett*, 324: 213–216.
- Martínez L, Pérez T, Mirasso CR, Manjarrez E (2007). Stochastic resonance in the motor system: Effects of noise on the monosynaptic reflex pathway of the spinal chord. *J Neurophysiol* 97:4007-16.
- Moerel M, Martino F De, Formisano E (2014). An anatomical and functional topography of human auditory cortical areas. *Frontiers in neuroscience*, 8(225): 1-14.
- Moss F, Ward LM, Sannita WG (2004). Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review application. *Clin Neurophys*, 115(1): 267-281.
- Mori T, Kai S (2002). Noise-induced entrainment and stochastic resonance in human brain waves. *Phys Rev L*, 88(21): 218101-(1-4).
- McDonnell MD, Abbott D (2009). What is stochastic resonance? Definitions, misconceptions, debates and its relevance to biology. *PLoS Comput Biol*, 5(5): e1000348.
- Morse RP, Evans EF (1996). Enhancement of vowel coding for cochlear implants by adding noise. *Nature Medicine*, 2: 928-932.

- Oertel D, Doupe AJ (2013). The auditory central nervous system. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, editores. *Principles of neural sciences*. 5ª edición. McGraw-Hill: pp. 682-711.
- Pantev C, Elbert T, Ross B, Eulitz C, Terhardt E (1996). Binaural fusión and the representation of virtual pitch in the human auditory cortex. *Hear Res*, 100: 164-170.
- Pascoe DP (1978). Clinical measurements of the auditory dynamic range and their relation to formulas for hearing aid gain. *Hearing instruments*, 29: 12-16.
- Pikovsky AS, Kurths J (1997). Coherence resonance in a noise-driven excitable system. *Phys Rev*, 78(5): 775-778.
- Pripalta AA, Patriiti BL, Niemi JB, Hughes R, Gravelle DC, Lipsitz LA, Veves A, Stein J, Bonato P, Collins JJ (2006). Noise-enhanced balance control in patients with diabetes and patients with stroke. *Ann Neurol*, 59(1): 4-12.
- Pollak, GD, Gittelman JX, Li N, Xie R (2011). Inhibitory projections from the ventral nucleus of the lateral lemniscus and superior paraolivary nucleus create directional selectivity of frequency modulations in the inferior colliculus: A comparison of bats with other mammals. *Hear Res*, 337: 134-144.
- Rademacher, J, Morosan, P, Schormann, T, Schleicher, A, Werner, C, Freund, HJ (2001). Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage*, 13: 669–683.

- Reinker S, Puil E, Miura RM (2004). Membrane resonance and stochastic resonance modulate firing patterns of thalamocortical neurons. *J Comput Neurosci*; 16(1): 15-22.
- Reite M, Zimmerman JT, Zimmerman JE (1982). MEG and EEG auditory responses to tone, click and white noise stimuli. *Electroencephalography Clin Neurophys*, 53: 643-51.
- Röhl M, Uppenkamp S (2012). Neural coding of sound intensity and loudness in the human auditory system. *JARO*, 13: 369-379.
- Romani GL, Williamson SJ, Kaufman L (1982). Tonotopic organization of the human auditory cortex. *Science*, 216(4552): 1339-40.
- Ross B, Herdman AT, Pantev C (2005). Stimulus induced desynchronization of human auditory 40-Hz steady-state responses. *J Neurophysiol*, 94(6): 4082-93.
- Rudo-Hutt AS (2015). Electroencephalography and externalizing behavior: A meta-analysis. *Biological Physiology* 105: 1-19.
- Ruggero MA (1992). Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. *Curr Opin Neurobiol*, 2(4): 449-456.
- Schouten JF, Ritsma RJ, Cardozo BL (1962). Pitch of the residue. *J Acoustic S of America*, 32: 1418-24.
- Siegel A, Saprú HN (2015). Auditory and vestibular systems. EN: Siegel A, Saprú HN. *Essential neurosciences*. 3ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 287-305.

- Sigeti D, Hortsthemke W (1989). Pseudo-regular oscillations induced by external noise. *J Statistical Phys*, 54(5-6): 1217-22.
- Simonotto E, Riani M, Seife C, Roberts M, Twitty J, Moss F (1997). Visual perception of stochastic resonance. *Phys Rev Letters*; 78(6): 1186-89.
- Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM (2002). Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol*, 51:599--603.
- Smith PH, Massie A, Joris PX (2005). Acoustic stria: Anatomy of physiologically characterized cells and their axonal projection patterns. *J Comp Neurol*, 482: 349-71.
- Su L, Zulfiqar I, Jamshed F, Fonteneu E, Marslen-Wilson W (2014). Mapping tonotopic organization in human temporal cortex: representational similarity analysis in EMEG source space. *Frontiers in neuroscience*, 8(368): 1-14.
- Tanaka K, Nemoto I, Kawakatsu M, Uchikawa Y (2010). Stochastic resonance in connectivity between both auditory areas obtained by auditory stimuli. 32<sup>nd</sup> annual international conference of the IEEE EMBS, August 31- September 4: 166-169.
- Teplan M (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Sci Rev*, 2(2): 1-11.
- Tollin DJ, Yin TC (2002). The coding of spatial location by single units in the lateral superior olive of the cat. II. The determinants of spatial receptive fields in azimuth. *J Neurosci*, 22: 1468–1479.



- Tolnai S, Hernandez O, Englitz B, Rübtsamen R, Malmierca MS (2008). The medial nucleus of the trapezoid body in rat: spectral and temporal properties vary with anatomical location of the units. *Eur J Neurosci*, 27: 2587-98.
- Trenado C, Mikulic A, Manjarrez E, Mendez-Balbuena I, Schulte-Monting J, Huethe F, Hepp-Reymond MC, Kristeva R (2014). Broad-band Gaussian noise is most effective in improving motor performance and is most pleasant. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(22): 325:1-10.
- Ward LM (2003). Is stochastic resonance just an epiphenomenon? *AIP Conference Proceedings* 665(84): 84-93.
- Ward LM (2003). Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 7(12): 553-559.
- Ward LM, Maclean SE, Kirschner A (2010). Stochastic resonance modulates neural synchronization within and between cortical sources. *PLoS One*, 5(12) e14371.