

La vía auditiva: niveles de integración de la información y principales neurotransmisores

Edgar Hernández-Zamora^{1*} y Adrián Poblano²

¹Servicio de Genética; ²Laboratorio de Neurofisiología Cognoscitiva, Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F.

Resumen

En este documento se abordan los aspectos anatómicos, fisiológicos y neuroquímicos de la vía auditiva central (VAC), desde el oído interno, el tronco cerebral y el tálamo hasta la corteza auditiva (CA) temporal. Se dan las características del ganglio espiral de Corti (GEC), el nervio auditivo (NA), los núcleos cocleares (NC), el complejo olivar superior (COS), el lemnisco lateral (LL), el colículo inferior (CI), el cuerpo geniculado medial y la CA, incluyendo la vía auditiva eferente (VAE). Se describe cómo los impulsos eléctricos viajan a través de los axones, lo que permite que los iones entren a las neuronas y liberen vesículas con neurotransmisores (NT) al espacio sináptico. Los NT modifican el funcionamiento de las células al unirse a receptores específicos en la siguiente neurona; la unión NT-receptor provoca la entrada de iones, a través de sitios Gap, lo que genera un potencial postsináptico que se propaga a lo largo de toda la VAC. Además, los efectos de los NT no se limitan a la transmisión, sino que como agentes tróficos promueven la formación de nuevas redes neurales. Aún no se comprenden completamente la anatomía, la fisiología, los aspectos neuroquímicos y los diversos tipos de sinapsis, para entender la organización de la VAC, pero continúan bajo investigación por su relevancia para el tratamiento de diversas alteraciones auditivas centrales.

PALABRAS CLAVE: Vía auditiva. Audición. Neurotransmisores.

Abstract

In this paper we studied the central auditory pathway (CAP) from an anatomical, physiological and neurochemical standpoint, from the inner ear, brainstem, thalamus to the temporal auditory cortex. The characteristics of the spiral ganglion of Corti, auditory nerve, cochlear nuclei, superior olivary complex, lateral lemniscus, inferior colliculus, medial geniculate body, and auditory cortex, including the auditory efferent pathway, are given. CAP is described as the electrical impulses, travelling through axons, allowing ions to enter a neuron and vesicles with neurotransmitters (NT) and then released into synaptic space. The NT changes the functioning of the cells; when attached to specific receptors on the next nerve cell, NT-receiver union causes input of ions through Gap sites, resulting in a postsynaptic potential that is spread over all CAP. In addition, the effects of the NT are not limited to the transmission, but as trophic agents that promote the formation of new neural networks.

Even the anatomy, physiology, neurochemical aspects, and the different types of synapses are not fully understood to comprehend the organization of the CAP, but remain under investigation because of the relevance for the treatment of various central auditory disorders. (Gac Med Mex. 2014;150:450-60)

Corresponding author: Edgar Hernández-Zamora, edgarhz1969@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Auditory pathway. Hearing. Neurotransmitter.

Correspondencia:

*Edgar Hernández-Zamora

Calzada México-Xochimilco, 289

Col. Arenal de Guadalupe, Del. Tlalpan, C.P. 14389, México, D.F.

E-mail: edgarhz1969@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 05-03-2014

Fecha de aceptación: 07-03-2014

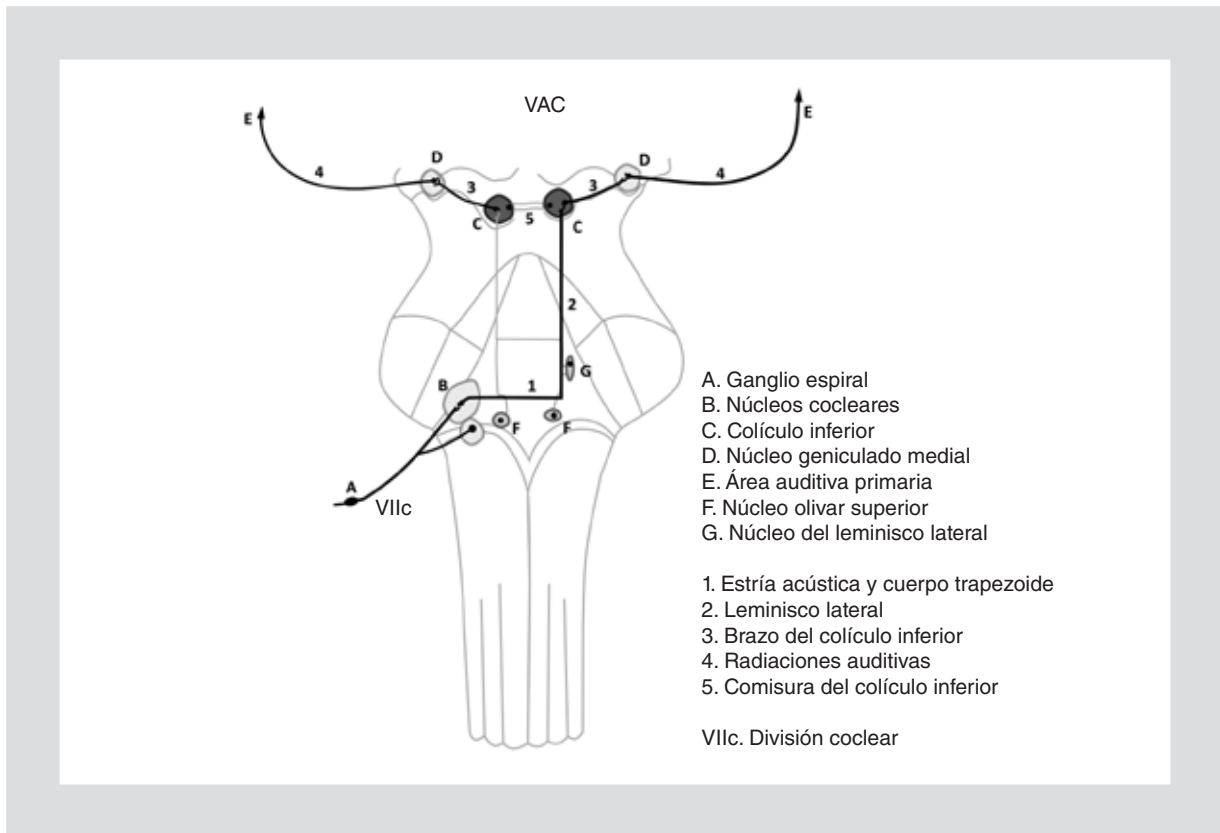


Figura 1. Esquema general de la VAC. La información neural procedente del GEC llega al tronco cerebral a través del octavo nervio craneal (división coclear, VIIc) hasta el área auditiva primaria (E). Los relevos intermedios están señalados en el esquema y la explicación se encuentra en el texto del artículo.

Introducción

La VAC, desde la cóclea hasta la CA primaria en el lóbulo temporal, es secuencial y compleja, refleja diferentes niveles de análisis de la información auditiva. Comprende vías paralelas distintas, involucrando una diversidad de neuronas y NT, que forman una serie de circuitos de procesamiento monoaural y binaural.

La VAC comienza en las neuronas primarias del GEC, que envían sus prolongaciones axónicas por medio del NA hacia los NC ubicados en la parte posterior-inferior de la médula oblongada del tronco cerebral. De ahí, la información preferentemente cruza la línea media para dirigirse hacia el COS en la parte anterior-inferior de la protuberancia anular; éste es el primer relevo que recibe información de ambos oídos (binaural) y, por lo tanto, está involucrado en la localización espacial del sonido. Posteriormente, otras fibras alcanzan el LL y el CI, de forma directa en una ubicación posterior en el mesencéfalo. La información auditiva continúa su camino hacia los núcleos geniculados mediales (NGM) en el tálamo y,

por último, arriba a la CA primaria en el lóbulo temporal (Fig. 1). Además, se conoce la VAE, que fluye en sentido contrario a la VAC aferente. Se dispone de mayor cantidad de información de la VAE que va del COS a la cóclea^{1,2}.

Nervio auditivo

La inervación de la células ciliadas del oído interno está formada por terminales dendríticas de neuronas, cuyos cuerpos celulares forman el GEC. El número exacto de células cocleares se desconoce, pero se considera que en la cóclea del niño es de ~ 33,500 neuronas³, e incluso Spöndlin, et al. establecieron hasta 41,000 neuronas en fibras nerviosas mielinizadas de individuos normooyentes⁴. Las características y número de neuronas de la vía auditiva (VA) varían respecto a la especie; los mamíferos tienen distintos tipos de neuronas cocleares: las de tipo I son grandes y bipolares, y se conectan exclusivamente a las células ciliadas internas del órgano de Corti (~ 95% del total de la población neuronal

coclear); las de tipo II son pseudomonopolares y presentan pequeñas fibras que abordan exclusivamente las células ciliadas externas (~ 5%)⁵.

El patrón del ordenamiento espacial de la información procedente de las células ciliadas en el órgano de Corti y su inervación por las neuronas de tipo I y II se mantienen a lo largo de las fibras nerviosas, hasta los NC. Las fibras nerviosas de la vuelta basal de la cóclea se localizan en la porción inferior del paquete nervioso y las fibras apicales se encuentran en la porción central. A la entrada del tronco cerebral cada fibra se divide por dentro, en una rama anterior y otra posterior. Mientras que la rama anterior es corta y termina en la región anterior del NC ventral, la larga se divide otra vez, terminando en fibras en la parte posterior del NC ventral y la otra subdivisión en el NC dorsal⁶. De este modo, la mayor proyección de entradas aferentes se encuentra en el NC ventral.

Conforme el NA se bifurca en las raíces del nervio coclear, las fibras se proyectan de manera tonotópica hacia cada subdivisión del NC. Por lo tanto, la porción anteroventral de cada subdivisión recibe entradas apicales y responde principalmente a estímulos de baja frecuencia, mientras que las áreas dorsales que reciben las aferencias de la parte basal de la cóclea responden a altas frecuencias. Estudios recientes en gatos indican que este arreglo tonotópico puede ser más complejo, ya que las células del GEC cercanas a la escala timpánica se proyectan en fibras laminares de isofrecuencias a la porción lateral del NC ventral posterior; de la misma manera, las células cercanas a la escala vestibular arriban a la porción medial dando una dimensión vertical de la representación del órgano de Corti⁶.

Núcleos cocleares

Los NC constituyen el sitio de sinapsis para todas las fibras del NA. Son la primera localización en el sistema nervioso central (SNC) de los procesos y relevos de la información acústica periférica, en el que las ramas del NA que inervan esta región se subdividen. Estas subdivisiones contienen una gran variedad de tipos celulares que reciben estímulos directos del NA.

El NC dorsal contiene tres capas de células, la más prominente de las cuales es una capa de células granulares pequeñas, mientras que el NC ventral tiene principalmente células grandes. A su vez, las subdivisiones están formadas por diferentes tipos celulares; los cuatro principales son las células arbustivas

esféricas, las arbustivas globulares, las de tipo pulpo y las estrelladas multipolares. En el NC dorsal se encuentran cinco tipos de células: fusiformes, radiadas, en abanico, en carreta y células estrelladas pequeñas. Las células del NC dorsal envían sus axones dentro de la estría acústica dorsal, en donde cruzan la línea media y ascienden a la división medial del LL (área de Monakow). Otros axones ascienden desde los NC y finalmente terminan en los núcleos dorsales del LL y el CI.

Los cuerpos celulares del NC ventral envían sus axones a la oliva accesoria homolateral y a las dendritas mediales de las células de la oliva accesoria contralateral en mayor porcentaje, representando la base del entrecruzamiento más importante de las fibras de la VA. Existe una proyección espacial del NC ventral anterior hacia el COS y desde éste abordan el LL y ascienden al CI⁷.

Complejo olivar superior

Este núcleo parece idealmente construido para la tarea de procesamiento en la localización binaural del sonido, analizando características como las diferencias de intensidad y el tiempo interaural. Está compuesto por tres núcleos principales: el olivar superior lateral, el olivar superior medial y el cuerpo trapezoide medial. Estos núcleos a su vez están rodeados por varios núcleos pequeños difusos llamados colectivamente núcleos periolivares dorsales, que comprenden poblaciones heterogéneas de neuronas de gran diversidad estructural, fisiológica y neuroquímica, además de modelos complejos de conectividad neural, así como fibras ascendentes y descendentes. La oliva superior medial proyecta sus fibras bilateralmente en las divisiones mediales del LL, hasta terminar en el núcleo dorsal del LL y el CI. La oliva superior lateral proyecta homolateralmente hacia la división lateral del LL para terminar en el núcleo dorsal del LL. Algunas fibras continúan y terminan en el CI. Ninguna neurona del COS va más allá del CI⁸. Es conveniente mencionar que en la estimulación multisensorial (visual y auditiva) el sistema auditivo es el responsable de la percepción temporal a través de la captación de las diferencias de tiempo, mientras que el sistema visual lo es de la información espacialmente organizada.

Lemnisco lateral

El LL comienza caudalmente, en donde los axones de los NC contralaterales e ipsilaterales del COS se

unen para formar un solo tracto. La VAC asciende dorsorostralmente a través del tegmento pontino lateral y finaliza en el CI. El LL contiene axones ascendentes y descendentes de la VA; entremezcladas con éstos se encuentran las neuronas que componen estos núcleos. Las fibras auditivas ascendentes del LL incluyen aquellas que se originaron en los NC y el COS, así como las que se originan dentro de los núcleos del propio LL; muchas de estas fibras terminan en el CI. Un número sustancial de estas fibras originadas en el LL pasan a través del CI, para terminar en el colículo superior, mientras que otras pocas se extienden hasta el NGM. El LL está formado por tres grandes núcleos morfológicamente distintos, pero juntos uno del otro de tal manera que forman una cadena que funciona como puente entre el COS y el CI. Estos núcleos toman su nombre en función de su posición: ventral, intermedio y dorsal. Forman vías multisinápticas paralelas a otras vías ascendentes⁹.

El LL ventral se compone de dos áreas que aparecen en varias especies de mamíferos (área columnar y área multipolar), recibe proyecciones contralaterales del NC y proyecta ipsilateralmente hacia los núcleos centrales del CI, y una gran mayoría de proyecciones menores cruzan el tronco cerebral hasta el CI contralateral¹⁰.

El LL medial es una zona de transición entre el LL ventral y el dorsal. Las neuronas de este núcleo proyectan ipsilateralmente al CI y probablemente al cuerpo geniculado medial (CGM).

El núcleo del LL dorsal está constituido por un gran grupo de neuronas, incluidas entre las fibras del LL ventral. Está formado por diferentes tipos de neuronas orientadas preferentemente en un plano horizontal. Este núcleo proyecta principalmente al CI y bilateralmente al colículo superior y, en menor extensión, a la división medial y dorsal del CGM. Las proyecciones de esta estructura hacia el CI son tonotópicas. Además, proyecta hacia las capas profundas del colículo superior, aportando entradas auditivas a esta estructura; de esta manera, las neuronas de la región del colículo superior responden no sólo a estímulos visuales y somatosensoriales, sino también auditivos.

Colículo inferior

El CI se encuentra en el mesencéfalo, sitio en donde la VA que anteriormente divergía desde los NC hasta los múltiples tractos ascendentes ahora vuelve a converger. Aunque el CI presenta conexiones directas de fibras de segundo orden ipsilaterales y contralaterales que vienen desde los NC, un gran número de fibras

aferentes sinaptan en el COS y el LL. Algunas pocas fibras del LL evitan el CI terminando directamente en el NGM. Sin embargo, el CI puede ser considerado una estación de relevo obligado de sinapsis para la gran mayoría de fibras auditivas aferentes que favorecen una sumación del procesamiento auditivo del tronco cerebral. El CI está constituido por diferentes subdivisiones: un gran núcleo central dividido en una división dorsomedial no laminada y una porción ventrolateral laminada; estos núcleos están cubiertos por un núcleo pericentral. El núcleo central del CI recibe proyecciones auditivas eferentes; pero las proyecciones auditivas hacia la corteza y núcleos paracentrales son estructuralmente gruesas y también reciben proyecciones corticales somatosensoriales descendentes. La organización laminar del núcleo central observada en estudios anatómicos sugiere también una organización funcional¹¹.

Núcleo geniculado medial

Relevo auditivo talámico hacia la corteza cerebral, se divide en dorsal, ventral y las divisiones mediales. Las proyecciones distantes del CI van principalmente hacia el NGM y de éste, al colículo superior y otros centros neurales bajos. Ninguna neurona proyecta desde los NC o del COS al NGM, por lo que las terminaciones neuronales presentes tienen su origen en el CI y/o en los núcleos ventral y dorsal del LL.

Como se ha mencionado anteriormente, hay un cruzamiento de conexiones entre el núcleo dorsal del LL y el CI. Las neuronas ascendentes están conectadas con la formación reticular y las no ascendentes se dirigen al NGM. La parte principal del núcleo inferior del NGM se compone de pequeños cuerpos neuronales que proyectan a la CA primaria. Existe un ordenamiento espacial de las proyecciones de las neuronas hacia la CA (tonotopía); de esta manera, la porción anterior de la parte principal del NGM termina en la porción rostral de la CA primaria y la porción posterior de esta estructura, en la parte caudal de la CA¹².

Corteza auditiva

En los humanos está ubicada en el giro temporal superior y profundamente enterrada en la cisura de Silvio. Se divide en CA primaria y CA secundaria, así como varias áreas de asociación (campos auditivos) que incluyen el campo anterior, el posterior, el ventroposterior y el cortical posterior ectosilviano.

La porción rostral de la CA primaria está formada por neuronas que responden a altas frecuencias y la caudal, a bajas frecuencias. Estas áreas reciben esencialmente proyecciones de la porción rostral de la parte principal del NGM. Sin embargo, este ordenamiento no es sencillo, ya que recientes estudios anatómicos y fisiológicos muestran redes neurales de muy alta complejidad, y no se ha demostrado un arreglo tan ordenado como el que viene desde los NC hasta el NGM¹³.

Vía auditiva eferente

Aunque es más conocida la VA ascendente (aférente), el oído también presenta una vía descendente (eferente), cuyas neuronas corren paralelas a la anterior. Aun cuando se sabe poco de esta vía, se considera que regula la función de la CA con los centros auditivos inferiores y el órgano de Corti.

La inervación eferente de la cóclea por células situadas en el COS fue descrita por vez primera por Grant-Rasmussen, en 1946¹⁴. Se considera esta vía como un control retroalimentador de los receptores auditivos. Se ha logrado poner en evidencia que estimulando eléctricamente la CA se provoca una respuesta neural a nivel del COS, el cual tiene dos sistemas de neuronas ligados a esta vía eferente: el núcleo lateral y el medial. Las neuronas del COS lateral contactan con las fibras aferentes en la región de las células ciliadas internas, mientras que los axones terminales del COS medial hacen sinapsis con las células ciliadas externas. La función del sistema lateral es desconocida, pero sus conexiones sugieren un efecto modulador directo axón-axón sobre las fibras del NA, por lo que el sistema medial del COS suprime la actividad en las fibras del NA indirectamente a través de un mecanismo que involucra a las células ciliadas externas de tal forma que modulan su movimiento.

Fisiología de la vía auditiva

La resolución de las frecuencias auditivas es la habilidad de las células ciliadas y de las neuronas de la VAC para responder selectivamente a la frecuencia de un estímulo acústico. Se trata de una capacidad auditiva fundamental para la recepción de todos los sonidos, incluyendo el lenguaje.

La representación del estímulo sensorial conlleva un complejo análisis de las respuestas neurales a través de un arreglo organizado tonotópicamente de las neuronas auditivas de la VAC. El procesamiento de las

señales se realiza mediante la transformación de la representación de los estímulos a la entrada de los cuerpos neuronales y su representación a través de los axones organizados a la salida de este grupo de células. Esta capacidad se presenta como parte importante de un proceso fisiológico de la VAC e incluye el funcionamiento de la porción periférica del oído hasta la VA del tronco cerebral y la CA primaria. Se ha observado que los diferentes núcleos del tronco cerebral tienen un potencial de generación de respuestas de «campos lejanos» al aplicarse un estímulo sonoro, lo cual es la base del registro de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) y las respuestas auditivas de estado estable^{15,16}.

Hay tres formas de preservar el análisis de la selectividad de frecuencias que se observa en el NA. Primero, a través de las conexiones excitatorias entre las fibras del NA y las células postsinápticas de los NC, como ocurre en el NC ventral anterior, densamente poblado por células que tienen la facilidad de conservar mucha de la información contenida en los estímulos del NA. En segundo lugar, mediante la convergencia de varias fibras del NA sobre las células de los NC que pueden acelerar el tiempo del procesamiento de la información. Por último, por las fibras inhibitorias, que también pueden agudizar la selectividad espectral; se ha observado que estas fibras están en toda la superficie de los NC, principalmente en los NC dorsales, donde los mecanismos inhibitorios generales pueden modular la actividad unitaria. La selectividad de la frecuencia usualmente está dada por un factor de calidad denominado Q10 o frecuencia característica entre el ancho de banda de un estímulo por encima de un umbral de 10 dB¹⁷.

Se han determinado las «curvas de sintonización» para las células ciliadas, el NA y varias células de los NC, en donde se observan respuestas con una clara selectividad espectral con rangos para alta frecuencia por encima de los 2,000 dB/octava, mucho mejor que la respuesta que se observa en las fibras del NA (de 150-500 dB/octava) (Fig. 2). La diferencia entre estas respuestas se debe principalmente a la supresión espontánea de la actividad neural por tono, por la presencia de mecanismos altamente selectivos de supresión o de «inhibición lateral», semejante a lo que sucede en el sistema visual. Por ello, la inhibición de las bandas laterales en el tiempo mejora la selectividad de las frecuencias características de las fibras del NA.

Otro mecanismo de la VAC es la habilidad para codificar temporalmente estímulos determinados. El más común involucra al coeficiente de sincronización,

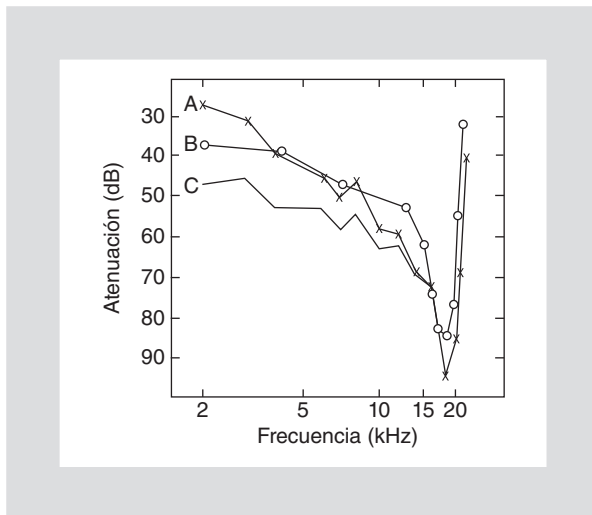


Figura 2. Curvas de sintonización de tres fibras del NA. Se observa su forma característica, con un valle agudo a la intensidad más baja de respuesta que corresponde a la «frecuencia característica» de cada fibra.

que es una medida del «cierre de fase» que varía de 0 (al azar) a 1 (cierre perfecto). La conducta del cierre de fase de las células de los NC se relaciona con su habilidad para codificar señales tan complejas como el habla; grupos selectivos de células codifican el tono de voz, ya que contienen componentes de amplitud y frecuencia modulada que son codificados de forma diferencial a lo largo de la VAC¹⁸.

El espectro de sonido representado a través del arreglo tonotópico de las fibras del NA presenta dos variables de análisis: el rango y la temporalidad. En los NC el NA genera múltiples representaciones selectivas; por ejemplo, se observa que los componentes del rango y la temporalidad tienen representaciones separadas en las poblaciones de células arbustivas y células estrelladas, respectivamente.

Los estudios con microelectrodos han mostrado que hay tres regiones organizadas tonotópicamente en los NC correspondientes a las tres divisiones anatómicas (anteroventral, posteroventral y dorsal). Dos tipos celulares, las células arbustivas globulares y las esféricas, son las principales generadoras de los potenciales de los NC a las entradas del COS medial y lateral. Además, otros tipos neuronales están presentes, como las células en estrella, de tipo pulpo, multipolares, fusiformes y granulares. Cada célula posee una morfología dendrítica y axonal distinta, y responde a diferentes patrones de estímulos, inhibitorios o excitatorios, cuyos resultados computados separados se llevan a cabo paralelamente en los NC. Es probable que en la suma de las respuestas de las células principales de cada

región de los NC se encuentren pequeñas neuronas en sincronía, que corresponden principalmente a interneuronas tales como las células granulares, ubicadas en los NC dorsales, que envían axones hacia las células fusiformes. Así, se han observado flujos de información de numerosas vías de los tractos internucleares. Esto tiene como consecuencia una diversidad fisiológica en la respuesta de los NC, como respuestas de selectividad espectral, del tiempo de respuesta y de respuesta de campo, entre otras.

El COS juega un papel determinante en el procesamiento binaural, debido a que estos núcleos tienen entradas binaurales y codifican diferencias interaurales en intensidad y tiempo de arribo del estímulo acústico. La respuesta diferencial de las neuronas del COS medial y lateral depende de la integración de las entradas sinápticas excitatorias e inhibitorias, que traen información de lo que sucede en la cóclea. Los estímulos que aportan los NC al COS medial y lateral son transmitidos por dos vías: la celular esférica (excitatoria) y la celular arbustiva globular (inhibitoria). Posteriormente son relevadas a través de las interneuronas en el núcleo periolivar, específicamente en los núcleos medial y lateral del cuerpo trapezoide.

Originalmente el COS era considerado como un centro acústico reflexor que aportaba estímulos aferentes a los núcleos motores del movimiento de la cabeza y los ojos. Estudios recientes indican que este núcleo está involucrado también en el control del sistema eferente de la transmisión de la información acústica de la cóclea y del procesamiento de la señal acústica. El COS contiene neuronas que aportan eferencias a los NC y a la misma cóclea. Se han descrito pequeños haces que se originan en las áreas mediales del COS que cruzan la línea media superior y unen el nervio vestibular; estos haces están formados por axones de neuronas periolivares que rodean los núcleos principales del COS y se denominan fibras olivococleares (FOC), fibras de regreso de proyecciones bilaterales a la cóclea. Por otro lado, el COS recibe entradas contralaterales e ipsilaterales –en menor grado– de los NC, lo cual fundamenta a esta estructura como el más importante procesador binaural.

Las ventajas de este procesamiento binaural de la audición son la detección y localización de la fuente de sonido en el espacio, así como la detección y discriminación de señales ruidosas. Si sabemos que cada oído está ubicado en un plano medio perpendicular a la línea media sagital, un sonido generado por una fuente directa opuesta al oído en 90° (del azimut) debe viajar alrededor de la cabeza hasta alcanzar el oído

opuesto. Por lo tanto, el comienzo de la señal acústica se extiende al radio de cada oído antes de llegar al oído opuesto con diferencias interauriculares de tiempo, que está determinado por la distancia entre cada oído y la velocidad del sonido. La diferencia de fase interaural también ocurre como resultado de la diferencia de la distancia en que viaja la señal acústica desde el punto en que es emitida hasta alcanzar los dos oídos. Cuando la señal acústica es de forma compleja, como la señal de amplitud modulada, las diferencias de nivel y de tiempo interaural producen variaciones en el tiempo. Las resultantes son las entradas diferenciales del espectro interaural que pueden ser usadas en la localización de alta frecuencia, campo libre y fuente de sonido¹⁹.

El procesamiento neural de cada una de esas entradas binaurales involucra la comparación de actividades neurales resultantes de la estimulación de los dos oídos. Se han desarrollado numerosos modelos teóricos para describir el fenómeno de percepción sonora binaural en el COS. Se han identificado dos entradas básicas utilizadas en la localización binaural del sonido: la diferencia interaural de fase (DIF) para ondas de baja frecuencia y la diferencia interaural de nivel (DIN) para ondas de alta frecuencia. Otra propuesta es la teoría «dúplex» de la localización del sonido, que describe que hay dos sistemas separados que operan en la audición binaural: los sistemas de baja frecuencia, que utilizan la DIF que resulta cuando la señal tiene una longitud de onda más grande que la distancia entre los dos oídos, y los sistemas de alta frecuencia, que operan con la DIN creada por los efectos de «sombra acústica» de la cabeza y el pabellón auricular.

Los modelos inicialmente propuestos de localización del sonido convergen primeramente con la utilidad de las características específicas del procesamiento neural de la DIF. Este modelo de interacción teórica en el SNC es dependiente de las descargas neurales en relación con el estímulo, cuyo tiempo es crítico en el proceso de la DIF.

De acuerdo con este modelo, el sistema de la DIF recibe estímulos excitatorios de ambos oídos, que provocan una descarga neuronal del sistema sólo cuando los estímulos de entrada son coincidentes en el tiempo de llegada a este sistema. Una suposición básica de estos modelos es que el tiempo de los estímulos en el modelo central de la DIF se relaciona con la periodicidad o frecuencia de los estímulos. Esto significa que las neuronas de entrada deben generar descargas que estén sincronizadas a cierta polaridad

de fase de los estímulos tonales. De tal manera que la DIF se representa como la diferencia de tiempo entre las descargas originadas de ambos oídos, por lo que el sistema es básicamente un detector de coincidencias o de correlación cruzada que opera sobre la descarga del cierre de fase para estímulos de baja frecuencia.

El cierre de fase disminuye con el incremento de las frecuencias (5,000-7,000 Hz). Esta habilidad del cierre de fase para las ondas de alta frecuencia no se relaciona con las características de tono de las frecuencias. Sin embargo, las descargas del cierre de fase pueden aportar los estímulos necesarios para la determinación de la DIF hacia frecuencias menores de los 3,000 Hz usados para la localización del sonido por la información binaural.

El procesamiento binaural de la información es importante no sólo en la localización de la fuente de sonido, sino también en la eliminación de señales ruidosas. La audición binaural proporciona ventajas significativas en la detección del habla inteligente en un ambiente ruidoso. Esta ventaja binaural es considerada el resultado del procesamiento neural por entradas binaurales, especialmente aquellas que son producto de efectos de difracción acústica en medios reverberantes que resultan en una separación espacial de señales y fuentes ruidosas.

A pesar de la importancia de los núcleos del LL en el procesamiento auditivo, éstos han recibido poca atención en comparación con la otorgada a otros complejos nucleares que componen la VAC. Así mismo, el conocimiento de su organización sináptica con relación a sus conexiones con los núcleos del tronco cerebral es todavía muy pobre, por lo que su papel funcional en la audición es conocido sólo de forma limitada. Algunos estudios sugieren que el LL ventral se involucra en la codificación de las características temporales de los estímulos auditivos. El núcleo del LL ventral puede ser un componente fundamental en la percepción del lenguaje.

Como el LL ventral recibe proyecciones contralaterales del NC, estas entradas se reflejan en las respuestas neurales, donde la mayoría de las neuronas son influenciadas solamente por la estimulación contralateral y producen respuestas fásicas de muy corta duración. Las neuronas responsables de tales respuestas pueden llevar a cabo el procesamiento de la información a los centros auditivos altos, involucrados en el análisis temporal de los estímulos auditivos.

El LL dorsal es importante en la codificación del sonido, debido a que es la fuente, lo que limita específicamente la respuesta de estas neuronas hacia las

diferencias interaurales en tiempo e intensidad; muchas de estas unidades son estimuladas contralateralmente e inhibidas por estímulos similares aplicados ipsilateralmente.

Los CI responden a las señales binaurales que provienen del COS; por lo tanto, reflejan las interacciones del COS con esta estructura. Se desconocen las características finas de este procesamiento que favorecen algunas descripciones de las respuestas de las células coliculares sobre varios aspectos de la estimulación auditiva. Estudios recientes que han utilizado registros neuronales unitarios y multiunitarios han mostrado la presencia de una organización tonotópica en el núcleo central del CI. Registros profundos observados en este mismo núcleo han indicado un incremento gradual en las principales frecuencias neuronales. También hay evidencias de que el mapeo de las frecuencias en el núcleo central lateral no es igual al de las regiones medial y central. Estas regiones presentan finas diferencias en las características celulares respecto a las latencias, los umbrales y la modulación sensitiva.

Los NGM muestran una organización tonotópica en el segmento ventral. Las frecuencias bajas se localizan lateralmente y las altas, medialmente. Las curvas de sintonización tienen rangos de gruesas a agudas. Hay poblaciones neuronales sensibles a estímulos mono y binaurales, así como a DIF. Es posible que en este sitio se inicie el procesamiento de la discriminación del lenguaje, ya que grupos de neuronas del NGM son responsables del análisis de los parámetros acústicos del habla.

Hay varias rutas por las cuales las fibras auditivas del NGM lo abandonan en dirección a la CA. La más importante se origina en el NGM ventral; sus fibras toman un curso sublenticular a través de la cápsula interna al giro de Heschl. Otra vía comprende fibras auditivas, visuales y somatosensoriales que van del segmento inferior de la cápsula interna conectando al lóbulo de la ínsula y al temporal. Otra más se forma por el camino que toma a los núcleos basales como el putamen, el núcleo caudado y la amígdala, que son visitados previamente a su llegada a la CA.

En los PEATC se registra la actividad sincronizada de las neuronas de la VA en el tronco cerebral. En este registro, se forma una primera onda vértex positiva antes de los 2 ms (a 80 dB de intensidad del estímulo), conocida como onda I y que deriva del NA. Esta onda es seguida por un valle profundo del cual emerge otra onda positiva de menor amplitud, llamada onda II, la cual en algunos sujetos puede estar ausente;

la actividad de estos componentes proviene de los NC. Posteriormente se forma otra onda positiva muy constante conocida como onda III, la cual, según se cree, se origina de la actividad del COS y se produce a los 3 ms. La onda IV es pequeña y puede estar ausente en algunos sujetos. La onda V es la de mayor tamaño y se produce alrededor de los 5 ms por la sincronización de las neuronas del CI. Las ondas VI y VII son de menor amplitud, pueden estar ausentes en personas normooyentes y representan la actividad del NGM y de la CA, respectivamente¹⁵. Se ha descrito que la correlación entre lesiones localizadas en el tronco cerebral y alteraciones de las diferentes ondas de los PEATC es muy buena en alteraciones confirmadas mediante autopsias²⁰, lo cual refuerza la utilidad clínica de la técnica.

Existe un interés creciente en la investigación sobre las características del procesamiento del sonido a lo largo de la VA y su percepción para el uso de los implantes cocleares. Las características fisiológicas propiedad de los diferentes niveles de núcleos de la VA en el tronco cerebral son vitales en la discriminación del espectro de frecuencia, intensidad, localización espacial y detección de timbre de cada sonido; son de enorme relevancia para personas con hipoacusia de origen neonatal y con una neuropatía auditiva²¹, y se encuentran bajo estudio.

Neurotransmisores

En los sistemas sensoriales existen millones de neuronas con capacidad de recibir y transmitir estímulos electroquímicos, conformando redes o vías neurales, que transmiten impulsos desde el sitio donde se registra un estímulo (sensación) y que viajan a través de toda una vía neural hasta integrarse en los núcleos superiores del sistema nervioso (percepción).

Los estímulos eléctricos dependen principalmente de que la concentración de iones Na^+ y K^+ sea diferente en el interior y el exterior de las neuronas (Fig. 3). El medio externo es más rico en Na^+ y el medio interno, en K^+ . Los transportadores de iones de la membrana neuronal intercambian estos iones a través de poros, para mantener el equilibrio óptimo en el interior de la célula. El interior del axón es negativo con respecto al exterior, lo cual genera una diferencia de carga (potencial de reposo). Cuando un impulso nervioso se inicia en el axón, la membrana se hace permeable a los iones Na^+ a través de los canales proteicos en una fracción infinitesimal de 1 s; en consecuencia, la superficie interna de la membrana cambia de negativa a

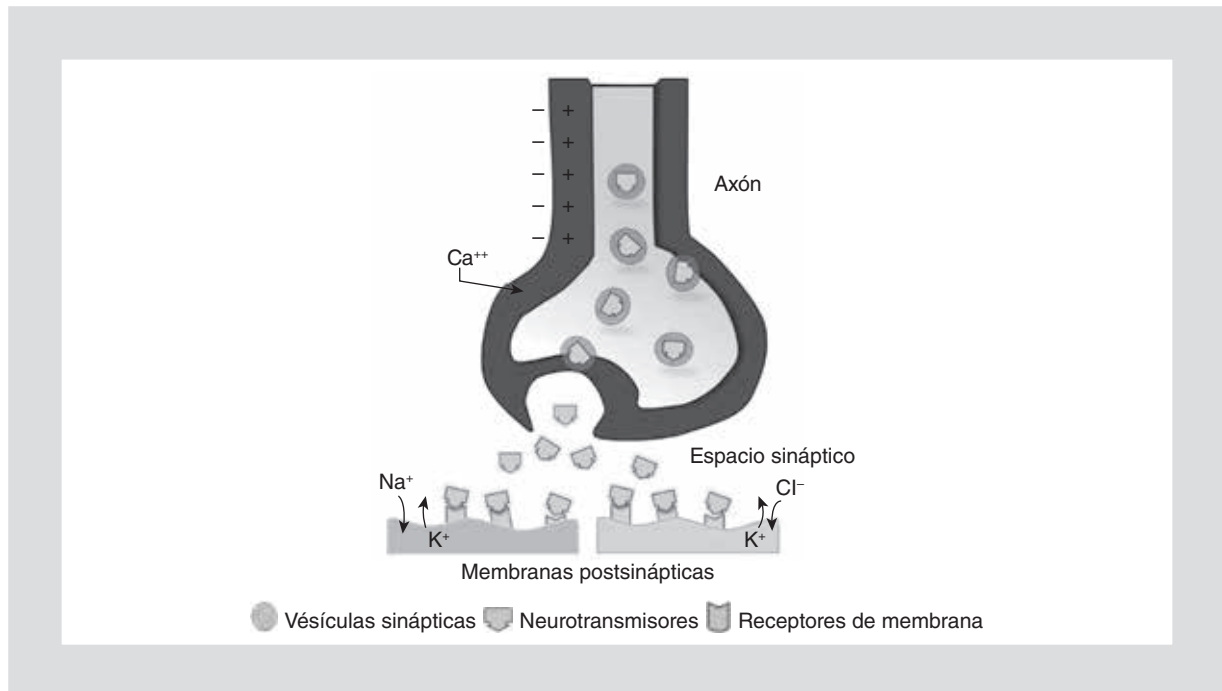


Figura 3. El impulso eléctrico a través del axón permiten el intercambio de diferentes iones, liberando vesículas sinápticas con neurotransmisores al espacio sináptico. La unión neurotransmisor-receptor provoca intercambio de iones, positivos o negativos, que genera un potencial postsináptico que se propaga a lo largo de toda una vía neuronal.

positiva (membrana despolarizada) y con la misma rapidez se repolariza de nuevo. Este cambio en la permeabilidad iónica de la membrana se describe como potencial de acción, el cual genera el estímulo eléctrico que viaja a través de una vía nerviosa.

Un NT es una molécula sintetizada en las neuronas, capaz de modificar el funcionamiento de otra célula. Esta comunicación química depende de que el NT pase de una neurona a otra a través de los espacios denominados sinápticos o sinapsis. Los impulsos eléctricos que viajan desde el cuerpo neuronal, a través de los axones, hasta el espacio sináptico permiten que iones Ca^{++} entren a la neurona y se liberen vesículas sinápticas con NT al espacio sináptico. Los NT se unen a receptores específicos en la siguiente neurona o célula (postsináptica). La unión NT-receptor provoca la entrada de iones positivos (Na^+ , Ca^{++}) o negativos (Cl^-), a través de canales de comunicación entre las neuronas denominados uniones estrechas o sitios Gap, y su flujo bidireccional genera un potencial postsináptico que se propaga a lo largo de toda una vía neuronal^{22,23}.

Por la acción que ejercen, los NT pueden ser excitadores, como la acetilcolina (ACh), la noradrenalina, la serotonina (5-HT), la dopamina (DA), el glutamato (Glu) y el aspartato, o inhibidores, como el ácido γ -aminobutírico

(GABA), la glicina, la taurina y la alanina. Los NT no se distribuyen al azar en el cerebro, sino que se localizan en grupos específicos de células nerviosas. Por otro lado, existen diferentes tipos de receptores: colinérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos, de GABA, serotoninérgicos, de Glu y opiáceos, entre otros. La unión NT-receptor debe concluir inmediatamente para que el receptor pueda ser activado de manera repetida. Para ello, el NT es captado por la terminación postsináptica y destruido por enzimas situadas cerca de los receptores (Fig. 3). Existen más de 90 NT diferentes, pero los más destacados en las FOC son: ACh, DA, noradrenalina, 5-HT, Glu y GABA^{24,25}.

Acetilcolina

La ACh es sintetizada por la ACh-transferasa a partir de acetil-CoA y colina. La liberación de ACh es mediada por iones Ca^{++} , para abrir una vesícula colinérgica y, una vez en el espacio sináptico, unirse a su receptor en la membrana postsináptica para ejercer su efecto. Las neuronas del sistema eferente colinear se comunican con las células ciliadas sensoriales liberando ACh; los receptores específicos de estas células (receptores nicotínicos colinérgicos) reconocen a la ACh y cuando son activados, se

abren para permitir la entrada de Ca^{++} al interior de la célula, activando cambios en el potencial de reposo de la membrana. La Ach tiene una función inhibitoria, es liberada en el contacto eferente y tiene su origen en las FOC^{26,27}.

Dopamina

La DA es una catecolamina con función tanto hormonal como de NT. Su síntesis se realiza a partir de la tirosina, que se obtiene de la fenilalanina de la dieta, y con la participación de las enzimas tirosinhidroxilasa y DOPA-descarboxilasa, que están en las neuronas dopaminérgicas. La DA ejerce sus efectos funcionales a través de la activación de cinco subtipos de receptores metabotrópicos, agrupados en dos familias farmacológicas: D1 (D1 y D5) y D2 (D2, D3, D4). Diversas alteraciones del SNC, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la adicción a drogas, entre otras, se han relacionado con trastornos de la transmisión dopaminérgica^{28,29}.

Serotonina

Las neuronas serotoninérgicas son extrínsecas al sistema auditivo, pero envían proyecciones para la mayoría de las regiones auditivas, que liberan 5-HT sintetizada a partir del triptófano proveniente de la dieta. Si se presenta un aumento de los niveles de activación conductual y eventos específicos extrínsecos, incluidos los estresantes o sociales, aumenta la disponibilidad de 5-HT en la VA. Aunque la liberación de 5-HT es probable que sea relativamente difusa, se logran efectos muy específicos en los circuitos neurales auditivos a través de las proyecciones serotoninérgicas y de una gran variedad de tipos de receptores que se expresan en subconjuntos específicos de neuronas auditivas³⁰⁻³².

Glutamato o ácido glutámico

El Glu actúa en la sinapsis entre las células ciliadas internas y las dendritas aferentes; el estímulo glutamérgico es necesario para realizar múltiples funciones excitatorias. El Glu se sintetiza con α -cetoglutarato y glutamina por acción de la glutaminasa, y se almacena en las vesículas presinápticas. Su liberación es mediada por despolarización y por una retroalimentación positiva que permite que una molécula de Glu liberada, al unirse con un receptor presináptico, induzca la liberación de otras moléculas. Hay

dos subtipos de receptores ionotrópicos: receptores AMPA-GluR2/3, que son más activos en la estructura postsináptica bajo condiciones fisiológicas, y receptores NMDA-NR1, que actúan bajo condiciones ruidosas. También se han encontrado receptores metabotrópicos tanto en la estructura presináptica como en la postsináptica^{33,34}.

Ácido γ -aminobutírico

El GABA inhibe la transmisión de señales a las terminaciones nerviosas; es el principal NT inhibitorio tanto a nivel central como periférico y se sintetiza a partir del Glu, a través de la enzima Glu-descarboxilasa³⁵⁻³⁷.

Las señales sinápticas suelen ser electroquímicas, en las que la despolarización presináptica por un potencial de acción abre canales de Ca^{++} que activan la liberación por exocitosis de vesículas sinápticas con NT que se difunden y se unen a receptores postsinápticos. Hay receptores asociados a canales iónicos regulados; en respuesta a la unión receptor-NT, se da un cambio de energía libre que modifica la conformación del canal abriéndolo (canales iónicos ligando-dependientes), y hay dos tipos de abertura: permeable solamente a cationes (sólo unos cuantos NT actúan sobre estos receptores, Ach y Glu – y probablemente aspartato y ATP–, y producen potenciales rápidos excitatorios) y permeables principalmente a Cl^- (actúan sobre estos GABA y glicina, y producen potenciales rápidos inhibitorios). También existen otros receptores independientes, no asociados a canales iónicos, en los que la unión NT-receptor provoca una cascada de eventos enzimáticos, activados por proteínas G o segundos mensajeros como adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y Ca^{++} , y cinasas, que promueven la abertura de canales iónicos independientes. En muchas sinapsis todos los tipos de receptores están presentes y respondiendo a uno o más NT, de ahí la gran diversidad funcional. Además, los efectos no se limitan a la transmisión, sino que sirven como agentes tróficos que promueven la formación de nuevas redes neurales y la reorganización de las sinapsis resultado de la experiencia sensorial o de lesiones. Finalmente, los NT se eliminan por difusión, degradación enzimática o recaptación dentro de las células^{38,39}.

Aún no se comprenden completamente diversos detalles sobre la anatomía, fisiología, aspectos neuroquímicos y tipos diversos de sinapsis, para entender la organización de la VAC, pero continúan siendo investigados por su relevancia para el tratamiento de diversas alteraciones auditivas centrales.

Bibliografía

1. Musiek FE, Baran JA. Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part I: Brain stem. *Ear Hear.* 1986;7(4):207-19.
2. Musiek FE. Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part II: The cerebrum. *Ear Hear.* 1986;7(5):283-94.
3. Hinojosa R, Sligsohn R, Lerner SA. Ganglion cell counts in the cochlea of patients, with normal audiograms. *Acta Otolaryngol.* 1985;99(1-2):8-13.
4. Spoendlin HH, Schrott A. Quantitative evaluation of the human cochlear nerve. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1990;470:61-9.
5. Ota N, Kimura H. Ultrastructural study of the human spiral ganglion. *Acta Otolaryngol.* 1980;89(1-2):53-62.
6. Bourk TR, Mielcarz JP, Norris BE. Tonotopic organization of anteroventral cochlear nucleus of the cat. *Hear Res.* 1981;4(3-4):215-41.
7. Cant NB. Identificación de cell types in the anteroventral cochlear nucleus that project to the inferior colliculus. *Neurosci Lett.* 1982;32(3):241-6.
8. Bazwinsky I, Hilbig H, Bidmon HJ, Rübssamen R. Characterization of the human superior olivary complex by calcium binding proteins and neurofilament H (SMI-32). *J Comp Neurol.* 2003;456(3):292-303.
9. Cho TH, Fischer C, Nighoghossian N, Hermier M, Sindou M, Mauguière F. Auditory and electrophysiological patterns of a unilateral lesion of the lateral lemniscus. *Audiol Neurootol.* 2005;10(3):153-8.
10. Glendenning KK, Brunso JK, Thompson GC, Masterton RB. Ascending auditory afferents to the nuclei of the lateral lemniscus. *J Comp Neurol.* 1981;197(4):673-703.
11. Braun M. Auditory midbrain laminar structure appears adapted to f0 extraction: further evidence and implications of the double critical bandwidth. *Hear Res.* 1999;129(1-2):71-82.
12. Winer JA. The human medial geniculate body. *Hear Res.* 1984;15(3):225-47.
13. Liem F, Zaehle T, Burkhard A, Jäncke L, Meyer M. Cortical thickness of supratemporal plane predicts auditory N1 amplitude. *Neuroreport.* 2012;23(17):1026-30.
14. Musiek FE. Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part III: Corpus callosum and efferent pathway. *Ear Hear.* 1986;7(6):349-58.
15. Poblano A, Garza-Morales S, Ibarra-Puig J. Utilidad de los potenciales provocados auditivos del tallo cerebral en la evaluación del recién nacido. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1995;52:262-70.
16. Korczak P, Smart J, Delgado R, Strobel TM, Bradford C. Auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol.* 2012;23(3):146-70.
17. Joris PX, Bergevin C, Kalluri R, et al. Frequency selectivity in Old-World monkeys corroborates sharp cochlear tuning in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(42):17516-20.
18. Wallace MN, Anderson LA, Palmer AR. Phase-locked responses to pure tones in the auditory thalamus. *J Neurophysiol.* 2007;98(4):1941-52.
19. Grothe B, Koch U. Dynamics of binaural processing in the mammalian sound localization pathway--the role of GABA(B) receptors. *Hear Res.* 2011;279(1-2):43-50.
20. Starr A, Hamilton AE. Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1976;41(6):595-608.
21. Dean C, Felder G, Kim AH. Analysis of speech perception outcomes among patients receiving cochlear implants with auditory neuropathy spectrum disorder. *Otol Neurotol.* 2013;34(9):1610-14.
22. Ren D. Sodium leak channels in neuronal excitability and rhythmic behaviors. *Neuron.* 2011;72(6):899-911.
23. Meşe G, Richard G, White TW. Gap junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2516-24.
24. Hunter C, Doi K, Wenthold RJ. Neurotransmission in the auditory system. *Otorhinolaryngol Clin North Am.* 1992;25(5):1027-52.
25. Fex J, Altschuler RA. Neurotransmitter-related immunocytochemistry of the organ of Corti. *Hear Res.* 1986;22:249-63.
26. Lustig LR. Nicotinic acetylcholine receptor structure and function in the efferent auditory system. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(4):424-34.
27. Elgoyhen AB, Katz E. The efferent medial olivocochlear-hair cell synapse. *J Physiol Paris.* 2012;106(1-2):47-56.
28. Fudge JL, Emiliano AB. The extended amygdala and the dopamine system: another piece of the dopamine puzzle. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(3):306-16.
29. Doleviczényi Z, Halmos G, Répássy G, Vizi ES, Zelles T, Lendvai B. Cochlear dopamine release is modulated by group II metabotropic glutamate receptors via GABAergic neurotransmission. *Neurosci Lett.* 2005;385(2):93-8.
30. Hurley LM, Hall IC. Context-dependent modulation of auditory processing by serotonin. *Hear Res.* 2011;279(1-2):74-84.
31. Manjarrez G, Hernandez-Zamora E, Robles A, Hernandez J. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci.* 2005;8(4):213-8.
32. Gabriel Manjarrez G, Hernández Zamora E, Robles OA, González RM, Hernández RJ. Developmental impairment of auditory evoked N1/P2 component in rats undernourished in utero: its relation to brain serotonin activity. *Brain Res Dev Brain Res.* 2001;127(2):149-55.
33. Usami SI, Takumi Y, Matsubara A, Fujita S, Ottersen OP. Neurotransmission in the vestibular endorgans--glutamatergic transmission in the afferent synapses of hair cells. *Biol Sci Space.* 2001;15(4):367-70.
34. Shore SE. Plasticity of somatosensory inputs to the cochlear nucleus--implications for tinnitus. *Hear Res.* 2011;281(1-2):38-46.
35. Milenković I, Rübssamen R. Development of the chloride homeostasis in the auditory brainstem. *Physiol Res.* 2011;60 Suppl 1:S15-27.
36. Winer JA, Lee CC. The distributed auditory cortex. *Hear Res.* 2007;229(1-2):3-13.
37. Caspary DM, Ling L, Turner JG, Hughes LF. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol.* 2008;211(Pt 11):1781-91.
38. Pollak GD, Burger RM, Klug A. Dissecting the circuitry of the auditory system. *Trends Neurosci.* 2003;26(1):33-9.
39. Kim SH, Marcus DC. Regulation of sodium transport in the inner ear. *Hear Res.* 2011;280(1-2):21-9.