

# Simulación de la respuesta postsináptica generada por las células ciliadas internas ante diferentes frecuencias e intensidades de estimulación.

N. Castañeda-Villa<sup>1</sup>, V. González-Velez<sup>2</sup>, C. M. Gutiérrez-Galindo<sup>3</sup>, R. Ávila-Pozos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México, DF, México

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, México, DF, México

<sup>3</sup>Posgrado en Ingeniería de Procesos/CBI, Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, México, DF, México

<sup>4</sup>Área Académica de Matemáticas y Física/ICBI, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, México

**Resumen**— Basados en trabajos biofísicos del sistema auditivo de animales, se han desarrollado modelos matemáticos para estudiar los diferentes relevos de la vía auditiva, tales como cóclea-nervio auditivo, nervio-complejo olivar superior, complejo-lemnisco lateral, etc. Estos estudios permiten entender fenómenos como la localización de una fuente sonora, o bien, los cambios celulares que ocurren en las sinapsis de la vía auditiva en los diferentes tipos y grados de pérdidas auditivas. En este trabajo se simuló la respuesta postsináptica generada por las células ciliadas internas de la cóclea ante diferentes frecuencias e intensidades de estimulación. El modelo presentado se puede utilizar para estudiar la vía auditiva, las bases celulares de las pérdidas auditivas y su efecto a nivel de los Potenciales Evocados Auditivos, así como para predecir el efecto de la corriente eléctrica que estimula directamente el nervio auditivo de un implante coclear, utilizado en la rehabilitación del sujeto hipoacúsico.

**Palabras clave**— Respuesta postsináptica, Células Ciliadas internas, Cóclea, Membrana basilar, receptores AMPA

## I. INTRODUCCIÓN

Modelos de los procesos auditivos han sido utilizados para entender por ejemplo: fenómenos psicoacústicos como la localización de un sonido [1], las causas a nivel sináptico de las pérdidas auditivas [2], el análisis en frecuencia que realiza la cóclea para identificar información importante inmersa en ruido, el fenómeno conocido como el problema de la “fiesta de coctel” [3], la sensibilidad de la cóclea para detectar cambios en intensidad de un sonido [4], la función básica de la cóclea, es decir mapear los sonidos de diferentes frecuencias en posiciones específicas de la membrana basilar [5]. Así como el estudio de la plasticidad del sistema auditivo [6], [7]. Dichos modelos se generan a partir de mediciones fisiológicas en especies animales como roedores, macacos, lechuzas y gatos, realizadas a nivel de la membrana basilar y/o nervio auditivo [8]. El uso de este tipo de modelos ayuda en la interpretación de observaciones experimentales y en la predicción de resultados de experimentos que no se pueden realizar debido a limitaciones técnicas.

Este artículo tiene como objetivo simular la respuesta generada por las células ciliadas internas de la cóclea (IHC, por sus siglas en inglés) en la sinapsis que forma con el nervio auditivo. Esta sinapsis es crucial para la transmisión

del sonido, ya que representa el enlace entre el oído interno y sistema nervioso central. Con el modelo presentado, mostramos que es posible estudiar los mecanismos celulares involucrados en la respuesta postsináptica generada por estímulos de diferentes frecuencias e intensidades.

## II. METODOLOGÍA

La sinapsis formada por una IHC con el nervio auditivo es modelada como un sistema de dos etapas, en donde la entrada a la primera etapa (IHC) es un sonido de intensidad y frecuencia específicas. La salida de la IHC es la secreción del neurotransmisor, y ésta es la entrada a la segunda etapa (nervio auditivo), cuya salida es la respuesta postsináptica que se muestra en los resultados. Se utilizó la función *MeddisHairCell* (Auditory Toolbox, versión 2, para Matlab) [9] para simular el procesamiento de la etapa presináptica (IHC), ya que esta función permite obtener la dinámica de secreción evocada por estímulos acústicos definidos por el usuario. Se estudió la respuesta para paquetes de tonos que estimulan la parte apical, media y basal de la cóclea, es decir, 125, 1000 y 8000 Hz, respectivamente. Cada paquete tuvo una duración de 250 ms y una intensidad que iba aumentando desde 40 a 80 dB en pasos de 5dB, con intervalos de silencio entre ellos.

Para la etapa postsináptica (nervio auditivo) se utilizó un modelo basado en la respuesta de los receptores AMPA, que son los principales mecanismos involucrados en las corrientes postsinápticas a tiempos cortos; este modelo está descrito en un trabajo previo de nuestro grupo [10]. Para el presente estudio se hicieron las siguientes consideraciones: 1) la sinapsis estudiada aquí tiene el mismo tamaño que la sinapsis del Cáliz de Held con su neurona principal; 2) Se calcula la probabilidad de apertura de los receptores postsinápticos, suponiendo que todos tienen la misma probabilidad ante cada molécula de neurotransmisor; 3) No se toma en cuenta la difusión ni la remoción del neurotransmisor en la unión sináptica; 4) se incluyeron 100,000 receptores para no limitar la respuesta. Cabe mencionar que en las gráficas mostradas en la sección de Resultados,  $\tau$  corresponde a una medida de tiempo relativa al tiempo de apertura de los receptores AMPA, el cual está por debajo de 1 ms. Se consideró pertinente utilizar una unidad relativa de tiempo para hacer un estudio comparativo, dado que no se tienen datos específicos de las

sinapsis, tales como número y distribución de receptores y tamaño de la sinapsis.

### III. RESULTADOS

Las figuras 1, 2 y 3, muestran la proporción de receptores que se abren en el tiempo para cada nivel de estimulación (en dB), para las frecuencias de 125, 1000 y 8000Hz, respectivamente. Cabe recordar que la cantidad de receptores abiertos es una medida de la intensidad de la respuesta postsináptica, es decir, la intensidad del estímulo recibido por una fibra del nervio auditivo. Tanto para la frecuencia de 125 como para la de 1000Hz es posible identificar dos velocidades de respuesta: la primera se localiza para tiempos menores a  $5\tau$ , donde el porcentaje de receptores abiertos es menor al 10%, y la segunda, que aparece después de  $5\tau$ , donde el porcentaje de receptores abiertos aumenta rápidamente alcanzando el 100% a todas las intensidades excepto a 40dB, en donde apenas se sobrepasa el 50%. En el caso de un tono de 1000Hz y para tiempos mayores a  $5\tau$ , el porcentaje de apertura de receptores va aumentando paulatinamente hasta pasar un umbral de 45 dB donde la respuesta es parecida en pendiente y tiempo. En el caso de un tono de 8000Hz el crecimiento del porcentaje de apertura es paulatino y mayor al 50% para todas las intensidades al tiempo  $10\tau$ .

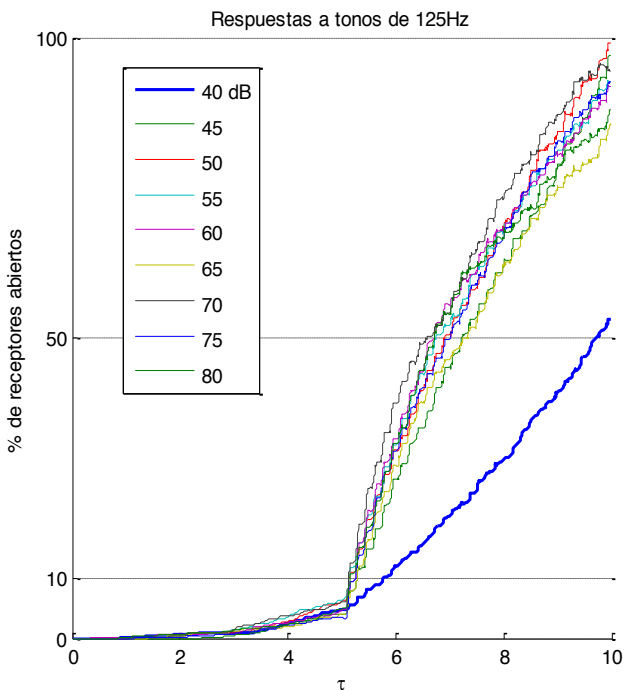


Fig 1. Porcentaje de receptores abiertos con respecto al tiempo para la frecuencia de 125Hz a nueve intensidades (40 a 80 dB en pasos de 5).

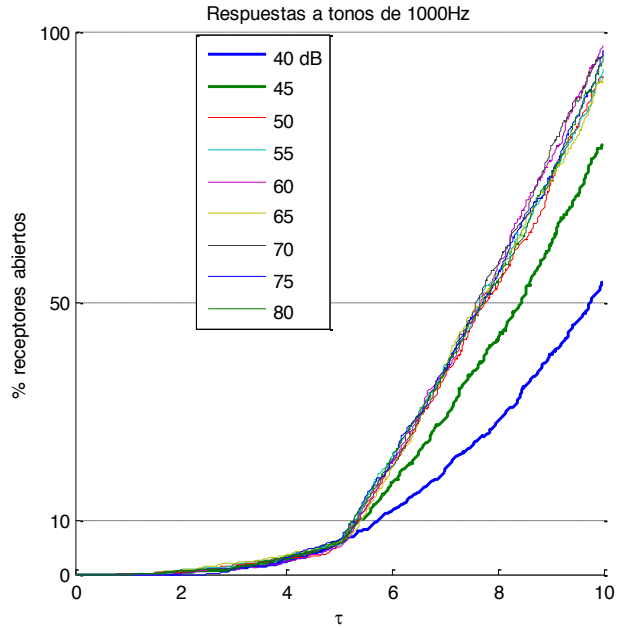


Fig. 2. Porcentaje de receptores abiertos con respecto al tiempo para la frecuencia de 1000Hz a nueve intensidades (40 a 80 dB en pasos de 5).

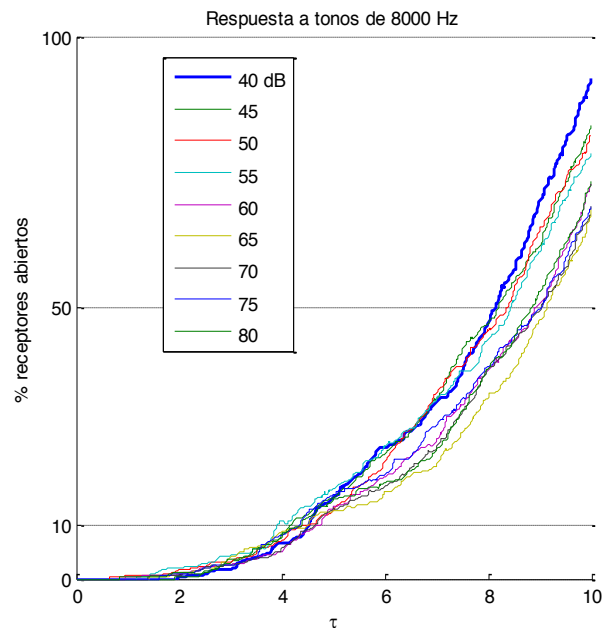


Fig 3. Porcentaje de receptores abiertos con respecto al tiempo para la frecuencia de 8000Hz a nueve intensidades (40 a 80 dB en pasos de 5).

La figura 4 muestra el promedio normalizado de los receptores abiertos para cada frecuencia, contra cada nivel de intensidad del sonido. Este promedio se calculó haciendo 10 simulaciones estocásticas bajo las mismas condiciones. Como puede verse en esta figura, para la frecuencia de 125 y 1000 Hz se presenta un crecimiento rápido de la respuesta para las intensidades de 40 a 45 dB, y posteriormente la respuesta alcanza su nivel máximo. En el caso de 8000Hz la respuesta se mantiene en un nivel bajo.

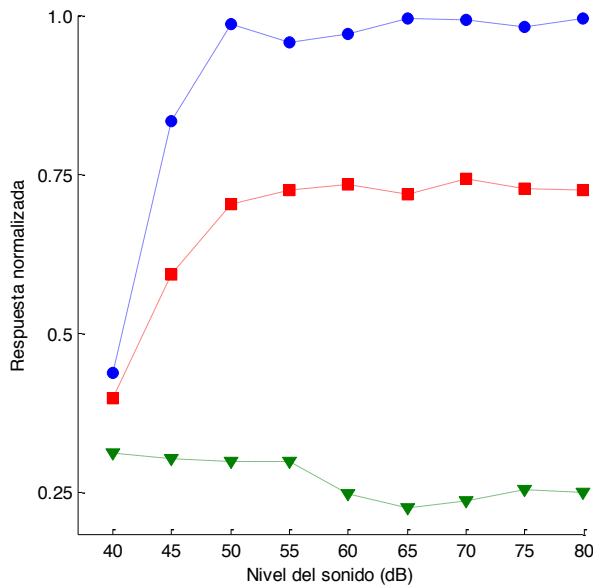


Fig 4. Promedio normalizado de receptores abiertos contra intensidades de sonido en dB (Azul: 125Hz, Rojo: 1000Hz y Verde: 8000Hz).

#### V. DISCUSIÓN

En los resultados mostrados es posible observar que la respuesta postsináptica varía claramente para estímulos de diferentes frecuencias. Este resultado es razonable dado que el proceso realizado por la IHC dependerá de la selectividad en frecuencia de la membrana basilar, que está en función entre otras cosas de la constitución física de ésta (grosor, ancho y rigidez), la cual varía de la base al ápice. Así, los resultados presentados en las figuras 1, 2 y 3 muestran cómo responden las zonas apical, media y basal del oído interno, respectivamente. Más aún, en estas figuras se observa también el comportamiento no lineal de las células ciliadas internas. Resulta interesante que para estímulos con frecuencia de 125 y 1000Hz existe un tiempo, aproximadamente  $5\tau$ , después del cual la probabilidad de apertura de los canales crece rápidamente, a diferencia de lo que ocurre con el estímulo de 8000Hz, donde el crecimiento es paulatino con respecto a la intensidad. Lo anterior se puede explicar con las características mecánicas de la membrana basilar; el aumento de movimiento de la membrana basilar implica un aumento de la estimulación de las IHCs que a su vez hace que más canales iónicos se abran.

Comparando las respuestas en función de la intensidad del estímulo acústico para las tres frecuencias utilizadas (figura 4), es claro que el número de receptores abiertos es inversamente proporcional a la frecuencia. Aunque sería importante utilizar en el modelo un mayor rango de frecuencias, por ejemplo de 125 a 8000Hz en octavas para verificar que dicho comportamiento se mantiene, es posible relacionar este resultado con las características físicas y mecánicas de la membrana basilar mencionadas anteriormente. En esta figura es posible observar las no

linealidades de la membrana basilar, resultando en diferencias en sensibilidad a la intensidad del sonido, que determinan los rangos dinámicos función de la frecuencia de la cóclea.

#### V. CONCLUSIÓN

En este trabajo se simuló la respuesta postsináptica generada por las IHC de la cóclea para diferentes frecuencias e intensidades de estimulación. Se analizó tanto el porcentaje de receptores abiertos contra el tiempo, como el promedio de los porcentajes de receptores abiertos contra la intensidad sonora. En esta primera exploración se utilizaron únicamente tres frecuencias, correspondientes a la zona apical, media y basal de la membrana basilar. Aunque es necesario aumentar el rango de frecuencias del estímulo sonoro, para tener un análisis con mayor resolución, es posible decir que este modelo es útil para estudiar las bases celulares de la vía auditiva a fin de entender fenómenos psicoacústicos importantes como la audición binaural, la fatiga auditiva, la sonoridad y la localización del origen de un sonido. Dado que nuestro trabajo incluye un modelo de los receptores postsinápticos basado en experimentos en neuronas (como se explica en [10]), es posible relacionar la respuesta celular del nervio auditivo ante diferentes intensidades y frecuencias de estimulación. Consideramos que esto es un paso importante para entender a fondo los mecanismos celulares involucrados en las pérdidas auditivas y su efecto a nivel de los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral registrados a nivel del cuero cabelludo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. D. H. Takesian, Anne, Kotak Vibhakar, C, "Developmental hearing loss disrupts synaptic inhibition: implications for Auditory Processing," *Futur. Neurol*, vol. 4, no. 3, pp. 331–349, 2010.
- [2] T. Dau, "The importance of cochlear processing for the formation of auditory brainstem and frequency following responses.," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 113, no. 2, pp. 936–950, 2003.
- [3] J. Blauert, *The technology of binaural listening*. 2014.
- [4] L. D. Liberman, H. Wang, and M. C. Liberman, "Opposing gradients of ribbon size and AMPA receptor expression underlie sensitivity differences among cochlear-nerve/hair-cell synapses.," *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 3, pp. 801–808, 2011.
- [5] G. Ni, S. J. Elliott, M. Ayat, and P. D. Teal, "Modelling Cochlear Mechanics," vol. 2014, 2014.
- [6] K. J. Bender and L. O. Trussell, "Synaptic plasticity in inhibitory neurons of the auditory brainstem," *Neuropharmacology*, vol. 60, no. 5, pp. 774–779, 2011.
- [7] E. Friauf, A. U. Fischer, and M. F. Fuhr, "Synaptic plasticity in the auditory system: a review," *Cell Tissue Res.*, 2015.
- [8] J. J. Eggermont, "Hearing loss, hyperacusis, or tinnitus: What is modeled in animal research?," *Hear. Res.*, vol. 295, pp. 140–149, 2013.

- [9] M. Slaney, "Auditory toolbox: A Matlab Toolbox for Auditory Modeling Work," *Interval Res. Corp. Tech. Rep.*, 1998.
- [10] C. M. Gutiérrez Galindo, V González Vélez, A. Gil. "Simulación de Corrientes Postsinápticas de Receptores de glutamato". Memorias del Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica 2014, Puerto Vallarta, Jal., 23-25 Oct 2014.