



DETECÇÃO DA RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE A TOM
COM MODULANTE EXPONENCIAL UTILIZANDO MÚLTIPLAS
DERIVAÇÕES DE ELETROENCEFALOGRAFIA

Pablo Fernando Cevallos Larrea

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Carlos Julio Tierra Criollo
Roberto Macoto Ichinose

Rio de Janeiro
Abril de 2015

DETECÇÃO DA RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE A TOM
COM MODULANTE EXPONENCIAL UTILIZANDO MÚLTIPLAS
DERIVAÇÕES DE ELETROENCEFALOGRAFIA

Pablo Fernando Cevallos Larrea

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO
ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE
ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE
JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Carlos Julio Tierra Criollo D.Sc.

Prof. Mauricio Cagy D.Sc.

Profa. Silvana Maria Monte Coelho Frota D.Sc.

Profa. Eloane Gonçalves Ramos D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

ABRIL DE 2015

Larrea, Pablo Fernando Cevallos

Detecção da Resposta Auditiva em Regime Permanente a Tom com Modulante Exponencial utilizando Múltiplas Derivações de Eletroencefalografia / Pablo Fernando Cevallos Larrea. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

XII, 91 p; 29,7 cm.

Orientadores: Carlos Julio Tierra Criollo,

Roberto Macoto Ichinose

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 76-84

1. Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR). 2. Tom modulado por envelope exponencial. 3. Magnitude Quadrática da Coerência 4. Múltiplas Derivações de EEG. I. Criollo, Carlos Julio Tierra *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cecilia e Gustavo, os quais com muito esforço e sacrifício, traçaram uma rota certa, que agora me permite conseguir as minhas metas. Vocês sempre serão um exemplo para mim.

AGRADECIMENTOS

As longas jornadas que fizeram possível este trabalho, me deixaram muito aprendizado, mas, sobretudo, valiosas experiências de vida junto com pessoas maravilhosas. A superação dos momentos de tempestade só foi possível com a ajuda destas pessoas.

Começando pela minha querida esposa Diana, gostaria de dizer o quanto você foi importante para que este trabalho se realizasse, já que estive comigo em todos os momentos, e especialmente nos mais difíceis. Aos meus “ñãños” Juan, Hernan, Milena, Maria, Andrés, Daniel, que sempre me animaram apesar da distância.

Aos meus orientadores Carlos Julio e Roberto Macoto pela amizade e ensinamentos no decorrer deste trabalho. Sua parceria me fez sentir na “minha terra”.

Às professoras Silvana e Cristiane, e às alunas do Curso de Fonoaudiologia da UFRJ pelo seu apoio nos exames Audiométricos.

Ao meu colega Aluizio, pela sua amizade, ensinamentos e a contribuição essencial no desenvolvimento do sistema de aquisição e processamento de sinais.

Aos alunos de Iniciação Científica Isabella, Adriana e Thobias, pela sua valiosa contribuição.

Aos meus amigos da UFRJ, Rafael, Gabriela, Alexsandro, Erivaldo, Dilermando, Lucenildo, Thiago, Raffaella, Mariana, Santiago, Camila, Bruno e Raquel, obrigado pela parceria.

Aos meus amigos da UFMG, Thamara, Camila, Renato, Jefferson, Danilo, Mauricio e Ernesto, pelo seu apoio nos experimentos e desenvolvimento do sistema de Aquisição.

Finalmente, agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram com esta dissertação e que não foram aqui nominalmente citadas.

À CAPES, à FINEP, ao CNPq, à FAPEMIG, à FAPERJ e à SENESCYT pelo apoio financeiro.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

DETECÇÃO DA RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE A TOM
COM MODULANTE EXPONENCIAL UTILIZANDO MÚLTIPLAS
DERIVAÇÕES DE ELETROENCEFALOGRAFIA

Pablo Fernando Cevallos Larrea

Abril/2015

Orientadores: Carlos Julio Tierra Criollo
Roberto Macoto Ichinose

Programa: Engenharia Biomédica

A aplicação da resposta auditiva em regime permanente (ASSR) na estimação de limiares auditivos tem mostrado resultados promissores. Contudo, os parâmetros envolvidos nos testes ASSR ainda são estudados, com vistas a atenuar inconvenientes como o extenso período de tempo necessário para identificar limiares auditivos com especificidade em frequência, bem como aumentar a sensibilidade e especificidade do teste. O objetivo deste trabalho é investigar a ASSR evocada por tom modulado com exponencial de ordem dois (AM2) em múltiplas derivações de EEG, usando a Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla (MMSC). Tons AM (amplitude modulada) e AM2 foram aplicados em 23 indivíduos adultos, nas frequências portadoras de 500, 1000, 2000, 4000 Hz, moduladas entre 77 e 106 Hz e intensidades de 60, 45 e 30 dB_{SPL}. As ASSR foram registradas nas derivações Cz, Fz, C3, C4, F3, F4, Pz e P3 com referência biauricular. O tom AM2 elicitou maiores amplitudes da ASSR em comparação ao AM, e provocou incremento na taxa de detecção calculada com MSC, de até 13% em 30 dB_{SPL}. Nesta intensidade, a MMSC com o conjunto de eletrodos Cz/Fz obteve um incremento na taxa de detecção de até 20%. Em 45 e 60 dB_{SPL}, o conjunto Cz/P3 apresentou a detecção mais rápida da ASSR (em torno de 3 min). Os achados deste trabalho sugerem que as derivações Cz, Fz e P3, processadas com a MMSC, melhoram o desempenho na detecção das ASSR.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

AUDITORY STEADY STATE RESPONSE DETECTION TO EXPONENTIALLY
MODULATED TONE AND MULTIPLE ELECTROENCEPHALOGRAPHY
DERIVATIONS

Pablo Fernando Cevallos Larrea

April/2015

Advisors: Carlos Julio Tierra Criollo
Roberto Macoto Ichinose

Department: Biomedical Engineering

The application of auditory steady state response (ASSR) in estimating hearing thresholds has shown promising results. However, the parameters involved in ASSR tests are still being studied, in order to mitigate drawbacks such as the extended period of time required to identify frequency-specific hearing thresholds, and increase sensitivity and specificity of the test. The aim of this study is to investigate the ASSR evoked by second order exponentially modulated tone (AM2), using multiple channels of EEG and Multiple Magnitude-Squared Coherence (MMSC) detection. AM (amplitude modulated) and AM2 tones were applied to 23 adult subjects, with carrier frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, modulated between 77 and 106 Hz, and stimulation intensities of 60, 45 and 30 dB_{SPL}. The ASSR were recorded from Cz, Fz, C3, C4, F3, F4, Pz and P3 with binauricular reference. The AM2 tone elicited higher ASSR amplitudes compared to AM, and caused an increase in the detection rate calculated with MSC, up to 13% at 30 dB_{SPL}. At this intensity, the MMSC with Cz/Fz set obtained an increase up to 20% in detection rate. In 45 and 60 dB_{SPL} the Cz/P3 set had the fastest detection of ASSR (approximately 3 min). The findings of this study suggest that the Cz, Fz and P3 derivations, processed with the MMSC, improve performance in the ASSR detection.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 | OBJETIVOS | 4 |
| 1.2 | ESTRUTURA DO TRABALHO | 5 |
| 2 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 6 |
| 2.1 | FISIOLOGIA DO SISTEMA AUDITIVO | 6 |
| 2.2 | TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DA AUDIÇÃO | 9 |
| 2.3 | RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE - ASSR | 13 |
| 2.3.1 | Geradores | 14 |
| 2.3.2 | Estimulação | 17 |
| 2.3.3 | Registro e Análise multicanal de ASSR | 20 |
| 2.4 | TÉCNICAS DE DETECÇÃO OBJETIVA DE RESPOSTA UNI E MULTIVARIADA | 22 |
| 2.4.1 | Magnitude Quadrática da coerência simples (MSC) | 22 |
| 2.4.2 | Magnitude quadrática da coerência múltipla (MMSC) | 24 |
| 3 | SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO MÚLTIPLA E DETECÇÃO DE ASSR | 26 |
| 3.1 | MATERIAIS E MÉTODOS | 27 |
| 3.1.1 | Organização funcional do protótipo | 27 |
| 3.1.2 | Procedimento de testes | 33 |
| 3.2 | CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DO SISTEMA | 34 |
| 3.2.1 | Resultados dos testes do sistema | 37 |
| 3.3 | DESENVOLVIMENTOS FUTUROS | 40 |
| 4 | DETECÇÃO DA RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE A TOM COM MODULANTE EXPONENCIAL UTILIZANDO MÚLTIPLAS DERIVAÇÕES DE EEG | 42 |
| 4.1 | METODOLOGIA | 42 |
| 4.1.1 | Protocolo experimental da ASSR | 43 |
| 4.1.2 | Pré-processamento dos sinais de EEG | 46 |
| 4.1.3 | Parâmetros de análise das MASSR | 47 |
| 4.1.4 | Procedimento de análise | 49 |
| 4.2 | RESULTADOS | 51 |
| 4.2.1 | Amplitude das MASSR | 52 |
| 4.2.2 | Detecção com MSC | 54 |
| 4.2.3 | Detecção com MMSC | 61 |
| 4.2.4 | Comparação das abordagens propostas | 65 |
| 4.3 | DISCUSSÃO | 69 |
| 5 | CONCLUSÕES | 74 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 76 |
| | ANEXOS | 85 |

| | |
|--|----|
| Anexo 1 – Escalas da intensidade sonora utilizadas em audiologia | 85 |
| Anexo 2 – Interfaces de usuário do sistema de estudo das ASSR | 86 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| <i>Figura 2.1: Vias auditivas centrais.</i> | 7 |
| <i>Figura 2.2: Tonotopia em diferentes estágios da via auditiva.</i> | 8 |
| <i>Figura 2.3: Morfologia e latência aproximadas das componentes do PEA.</i> | 11 |
| <i>Figura 2.4: Transdução do envelope do tom modulado AM à via nervosa auditiva.</i> | 15 |
| <i>Figura 2.5: Estimativa das amplitudes das ASSR em relação à frequência de modulação.</i> | 16 |
| <i>Figura 2.6: Tom AM (dupla banda lateral).</i> | 18 |
| <i>Figura 2.7: Tom AMN com envelope exponencial de ordem 2 (N=2).</i> | 18 |
| <i>Figura 2.8: Locais de gravação utilizados em análises com múltiplas derivações EEG.</i> | 21 |
| <i>Figura 2.9: Modelo de sistema linear multivariado.</i> | 24 |
| <i>Figura 3.1: Estrutura funcional do sistema de aquisição e análise de ASSR.</i> | 29 |
| <i>Figura 3.2: Diagrama funcional do Módulo de Controle e Comunicação - M_Com.</i> | 30 |
| <i>Figura 3.3: Estrutura funcional do Módulo de Estimulação - M_Estim.</i> | 31 |
| <i>Figura 3.4: Diagrama funcional do Módulo de Aquisição – M_Aq.</i> | 33 |
| <i>Figura 3.5: Sistema de Estimulação Auditiva e Aquisição Multicanal para estudo da ASSR.</i> | 35 |
| <i>Figura 3.6: Estímulos auditivos gerados pelo sistema utilizando uma resistência 10 Ω.</i> | 38 |
| <i>Figura 3.7: Medição de sinais realizadas com o sistema de aquisição.</i> | 39 |
| <i>Figura 3.8: Detecção das MASSR por meio da interface de processamento.</i> | 40 |
| <i>Figura 4.1: Tons múltiplos AM e AM2.</i> | 45 |
| <i>Figura 4.2: Orelha artificial 4153 e o analisador de frequências 2250 da BRÜEL&KJÆR.</i> | 45 |
| <i>Figura 4.3: Posições dos eletrodos utilizadas nos experimentos.</i> | 46 |
| <i>Figura 4.4: Estratégia de deslocamento de uma varredura (“shift”) para processamento pela MMSC.</i> ...50 | 50 |
| <i>Figura 4.5: Exemplo de pré-processamento do sinal EEG.</i> | 51 |
| <i>Figura 4.6: Espectro de amplitude de um voluntário em todas as derivações.</i> | 52 |
| <i>Figura 4.7: Média do espectro de amplitude no grupo de análise (23 voluntários).</i> | 53 |
| <i>Figura 4.8: Incrementos percentuais na amplitude das MASSR por efeito do tom AM2.</i> | 54 |
| <i>Figura 4.9: Ranks correspondentes às amplitudes MASSR nas 8 derivações de EEG.</i> | 54 |
| <i>Figura 4.10: Estimativa da MSC para AM2 (▼) e AM (O) para 80 varreduras processadas.</i> | 55 |
| <i>Figura 4.11: Sensibilidade média no final da gravação para AM e AM2 para $\alpha = 5\%$.</i> | 56 |
| <i>Figura 4.12: TD (%) e TFD(%) com MSC ao longo de tempo para tons AM e AM2</i> | 57 |
| <i>Figura 4.13: AUC nas primeiras 80 varreduras de sinal de EEG.</i> | 58 |
| <i>Figura 4.14: Comparação múltipla (correção de Tukey-Kramer) da AUC_{mi} nas 8 derivações de EEG.</i> ...59 | 59 |
| <i>Figura 4.15: Superior: TD da MMSC (%), estratégia de canais ranqueados, tom AM2.</i> | 61 |
| <i>Figura 4.16: TD da MMSC, canais descorrelacionados, tom AM2.</i> | 63 |
| <i>Figura 4.17: TD da MMSC, conjunto Cz/Fz com estratégia “Shift”, tom AM2.</i> | 65 |
| <i>Figura 4.18: TD e TFD temporal das configurações identificadas como de melhor desempenho.</i> | 66 |
| <i>Figura 4.19: Exemplo das estimativas de coerência em dois voluntários (a e b) pelas diversas estratégias estudadas, 30 dB_{SPL}.</i> | 68 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabela 4.1: Frequência de estimulação para cada orelha (Hz).....</i> | <i>44</i> |
| <i>Tabela 4.2: Taxa de rejeição média.</i> | <i>51</i> |
| <i>Tabela 4.3: Amplitudes médias das MASSR (nV) por derivação.</i> | <i>53</i> |
| <i>Tabela 4.4: AUC_{mt} de 1 até 80 varreduras.....</i> | <i>58</i> |
| <i>Tabela 4.5: Tempo de detecção ($\mu \pm \sigma$ min) de uma resposta ASSR.</i> | <i>59</i> |
| <i>Tabela 4.6 Tempo estimado ($\mu \pm \sigma$) para detecção das MASSR (min).</i> | <i>60</i> |
| <i>Tabela 4.7: “Rank” associados às derivações EEG nas etapas de avaliação e o “rank” total</i> | <i>60</i> |
| <i>Tabela 4.8: TD_{mt} e t_{med} para MMSC, estratégia de canais ranqueados, tom AM2.....</i> | <i>62</i> |
| <i>Tabela 4.9: TD_{mt} e t_{med} para MMSC, estratégia de canais descorrelacionados, tom AM2</i> | <i>64</i> |
| <i>Tabela 4.10: TD_{mt} e t_{med} para MMSC com estratégia “Shift”. Conjunto Cz/Fz, AM2</i> | <i>64</i> |
| <i>Tabela 4.11: TD_{mt}, TD_{final} (%) e t_{med} (min) para os configurações de melhor desempenho.</i> | <i>66</i> |
| <i>Tabela 4.12: TD_{final} (%) por frequência portadora avaliada.....</i> | <i>67</i> |

LISTA DE ABREVIATURAS

AM – Amplitude Modulada
ASSR – Auditory Steady State Response
BERA – Brainstem Evoked Response Audiometry
ORD – Objective Response Detection
EEG – Eletroencefalograma
EOA – Emissões Otoacústicas
I2S – Integrated Interchip Sound
GUI – Grafical User Interface
MSC – Magnitude Squared Coherence
MMSC – Múltiple Magnitude Squared Coherence
MASSR – Multiple Auditory Steady State Response
PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PD – Probabilidade de Detecção
PFA – Probabilidade de Falsos Alarmes
ROC – Receiver Operating Characteristics
SNR – Signal to Noise Ratio
SPL – Sound Pressure Level
RN – Recém Nascido
TANU – Triagem Auditiva Neonatal Universal
TDF – Transformada Discreta de Fourier
TFD – Taxa de Falsas Detecções
TFE – Teste F Espectral
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

1 INTRODUÇÃO

A organização mundial da saúde estima que 32 milhões de crianças sejam afetadas por perdas auditivas, sendo prejudicadas no desenvolvimento da linguagem e, conseqüentemente, na sua qualidade de vida (ASHA, 2005; LEWIS *et al.*, 2010; WHO, 2013). O diagnóstico e a intervenção precoces, do primeiro até o sexto mês de vida, favorecem o desenvolvimento adequado da função auditiva, enquanto que o tratamento tardio pode comprometer a funcionalidade do sistema auditivo de forma irreversível (JCIH, 2007; MEHRA *et al.*, 2009; LEWIS *et al.*, 2010; BRASIL MS, 2012).

Neste contexto, as políticas de saúde auditiva regulamentam a aplicação de programas de triagem auditiva neonatal universal (TANU), no Brasil, por meio da Lei Federal (BRASIL, 2010). Estes programas têm por finalidade a identificação precoce de perda auditiva em recém-nascidos, com objetivo de encaminhá-los para ações de diagnóstico, monitoramento, intervenção e (re)habilitação (BRASIL MS, 2012).

Na avaliação da audição em RN utilizam-se, principalmente, os exames de Emissões Otoacústicas (EOA) – no diagnóstico de perdas auditivas pré-neurais (audição coclear) – e o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) - na avaliação da via auditiva nervosa do tronco cerebral (audição retrococlear) - (ASHA, 2004; JCIH, 2007; LEWIS *et al.*, 2010). Estes exames podem ser aplicados tanto nos procedimentos de triagem quanto no diagnóstico especializado.

Uma técnica recentemente introduzida na prática clínica para apoiar o diagnóstico da audição retrococlear é a Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR – *Auditory Steady State Response*). A ASSR é uma resposta eletrofisiológica gerada no sistema auditivo após a aplicação de tons modulados em uma taxa rápida o suficiente para provocar sobreposição de respostas a estímulos consecutivos. As respostas são registradas por meio de eletroencefalografia (EEG) e identificadas por métodos objetivos.

A ASSR é particularmente útil por: avaliar os níveis da audição com especificidade em frequência, permitindo analisar simultaneamente até oito frequências (MASSR) pela

aplicação de estímulos múltiplos (quatro para cada orelha); identificar as respostas utilizando técnicas de detecção objetiva (ORD – *Objective Response Detection*), as quais, não dependem da expertise de um profissional especializado (STAPELLS *et al.*, 1988; RICKARDS *et al.*, 1994; LINS e PICTON, 1995); permitir a avaliação eficiente de perdas auditivas retrococleares de graus severo e profundo, bem como o estudo de pacientes que possuem aparelhos auditivos. Isto, pela capacidade de avaliar intensidades de estimulação maiores às do PEATE (PICTON *et al.*, 1998; LUTS *et al.*, 2006; HALL e SWANEPOEL, 2009; CHOU *et al.*, 2012); estimar limiares auditivos em frequências baixas (500 Hz), os quais, podem ser subestimados por meio do clique PEATE. O *tone-burst* PEATE também estima limiares com especificidade em frequência, porém, com tempos de exame maiores (JOHN *et al.*, 1998; PICTON *et al.*, 1998; CONE-WESSON *et al.*, 2002a ; CHOU *et al.*, 2012).

Na prática clínica, a ASSR é recomendada para complementar a bateria de testes audiológicos no diagnóstico de perdas auditivas e na estimação de limiares auditivos com especificidade em frequência em recém-nascidos, crianças ou pessoas que apresentam resultados pouco confiáveis nos testes comportamentais (PICTON *et al.*, 2003; LUTS *et al.*, 2006; VAN MAANEN e STAPELLS, 2009; RIBEIRO *et al.*, 2010; PICCIOTTI *et al.*, 2012; AUDIOLOGY, 2012; RODRIGUES e LEWIS, 2014; RESENDE *et al.*, 2015; DE REZENDE, 2015). A ASSR é considerada para reforçar os resultados de diagnóstico oferecidos por o PEATE, geralmente, quando as respostas deste último são anormais ou estão ausentes (VANDER WERFF *et al.*, 2002; CONE-WESSON *et al.*, 2002; LUTS *et al.*, 2006; CHOU *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2013). Atualmente, a ASSR forma parte das ferramentas disponíveis nos equipamentos para testes audiológicos, ademais, existem diretrizes iniciais para aplicação da ASSR em recém-nascidos (STEVENS *et al.*, 2013).

Por outro lado, recomenda-se que a ASSR não seja aplicada como um teste de diagnóstico único, mas em conjunto com os testes PEATE de via aérea e óssea (VANDER WERFF *et al.*, 2002; CONE-WESSON *et al.*, 2002b; RANCE, 2008; STAPELLS, 2010). Em triagem auditiva, a ASSR encontra-se em fase de pesquisa, apresentado índices de especificidade e sensibilidade em torno de 95% (MIJARES NODARSE *et al.*, 2011). Alguns protocolos de triagem auditiva têm sido propostos em

diversos estudos (MIJARES NODARSE *et al.*, 2011; SANTOS, 2012; RESENDE *et al.*, 2015).

A limitação da aplicação extensiva da ASSR, deve-se a inconvenientes na aplicação do teste, os quais, são objetivos de pesquisa de diversos estudos. Dentre os mais comuns estão: a falta de consenso em relação a limiares auditivos que impede a padronização do exame e a reprodutibilidade das estimativas realizadas, o que dificulta generalizar o uso da técnica (HALL e SWANEPOEL, 2009; SANTOS, 2012; RODRIGUES e LEWIS, 2014); a escassez de bases de dados extensas sobre resultados de aplicação do teste em diversos grupos de recém-nascidos, e para diversos tipos de perda auditiva; a extensa duração do exame para detectar limiares com especificidade em frequência - aproximadamente 45 min (LUTS *et al.*, 2006) - devido à dificuldade para identificar as reduzidas amplitudes da ASSR (ordem de 0,05 μ V) na proximidade do limiar eletrofisiológico, especialmente nas frequências de avaliação de 500 Hz e 4000 Hz (VAN DER REIJDEN, 2005); a necessidade de que as crianças estejam relaxadas por longos períodos de tempo ou, inclusive, podendo ser necessário a sedação, fator que acrescenta complexidade prática no teste; a limitação para a identificação do local anatômico da resposta; a subestimação de perdas auditivas leves e moderadas (SANTOS, 2012; RESENDE *et al.*, 2015) .

Neste contexto, faz-se necessário identificar alternativas para melhorar o processo de identificação das ASSR, aumentando a sensibilidade e a especificidade na estimação dos limiares de audição, reduzindo a variabilidade dos resultados e diminuindo o tempo do exame (RANCE, 2008; MIJARES NODARSE *et al.*, 2011).

A eficiente identificação das ASSR esta relacionada ao tipo de estímulo utilizado para evocar as respostas e à técnica adotada para detectá-las. Diversos estudos têm abordado o aprimoramento das estratégias de estimulação (JOHN *et al.*, 1998; LUTS e WOUTERS, 2005; STÜRZEBECKER *et al.*, 2006,) e das técnicas de detecção de respostas (VAN DER REIJDEN, 2005; STÜRZEBECKER *et al.*, 2006; VAN DUN *et al.*, 2008a; ZANOTELLI, 2011; RAHNE *et al.*, 2013).

O tom padrão utilizado para evocar ASSR tem sido o da amplitude modulada (AM). Contudo, diversos estudos sugerem o uso de outros tons com vistas a melhorar a

identificação das ASSR, alguns destes são: tom modulado em amplitude por envelope exponencial de ordem dois AM2 (JOHN *et al.*, 2002); tom com modulação em frequência (FM); tom de modulação mista (AM+FM) (COHEN *et al.*, 1991; DIMITRIJEVIC *et al.*, 2002; PICTON *et al.*, 2003; DIMITRIJEVIC *et al.*, 2004); tom de banda-lateral estendida (ES) (RANCE, 2008); tom modulado por ruído (JOHN *et al.*, 2003; JHON DA SILVA, 2014); tom *Chirp* (HEKIMOGLU *et al.*, 2001; ELBERLING *et al.*, 2007).

Em relação às técnicas de detecção, as mais utilizadas são o Teste Espectral F, a Medida de Sincronismo de Fase e a Magnitude Quadrática da Coerência, aplicadas a uma única derivação. Estratégias utilizando múltiplas derivações de EEG têm mostrado melhor desempenho na identificação das ASSR, entre elas: a técnica de Análise de Componentes Independentes (VAN DUN *et al.*, 2007b); Filtro de Wiener (VAN DUN *et al.*, 2007a); Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla (ZANOTELLI, 2011).

Na revisão de literatura, não foram identificados estudos que combinaram as abordagens de estimulação eficiente por tom AM2, juntamente com a análise de múltiplas derivações de EEG. A hipótese é que, em conjunto, ambas as técnicas poderiam melhorar a detecção da ASSR, o que poderia contribuir para a aplicação extensiva deste exame no diagnóstico clínico de perdas auditivas.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi investigar o tom modulado com envelope exponencial de ordem dois (AM2) e a magnitude quadrática da coerência (MSC) de múltiplas derivações (MMSC) de EEG na identificação de múltiplas ASSR (MASSR).

Os objetivos específicos são:

- Desenvolver um sistema para análise das MASSR com estimulação múltipla binaural, aquisição de múltiplas derivações de EEG e detecção “*on-line*” de respostas;
- Comparar o desempenho na detecção das MASSR para os tons AM2 e AM utilizando MSC;

- Identificar um conjunto de derivações que produza o melhor desempenho na detecção das MASSR na MMSC e compará-lo com a MSC;

1.2 ESTRUTURA DO TRABALHO

No Capítulo 1, foram apresentadas a introdução e objetivos do trabalho. No Capítulo 2, é brevemente descrita a fisiologia do sistema auditivo, as técnicas utilizadas na prática clínica para estimação de limiares auditivos e detecção de perda auditiva, os fundamentos da ASSR e, finalmente, as técnicas de detecção objetiva de respostas adotadas neste estudo. O Capítulo 3 aborda o desenvolvimento e validação de um sistema para o estudo da ASSR. No Capítulo 4, descreve-se a aplicação do sistema na investigação das MASSR ao aplicar estimulação múltipla binaural modulada por envelope exponencial de ordem 2 e análise multicanal EEG. Finalmente, no capítulo 5, são apresentadas as conclusões do trabalho.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo descreve os componentes fisiológicos envolvidos na geração das ASSR e as técnicas comumente aplicadas na avaliação da audição. Apresenta também uma revisão dos fundamentos da ASSR. Finalmente, descrevem-se as técnicas de detecção objetiva de ASSR aplicadas neste estudo.

2.1 FISIOLOGIA DO SISTEMA AUDITIVO

A audição humana é percebida pela transdução das variações de pressão das ondas sonoras captadas pela orelha em impulsos nervosos que são reconhecidos no cérebro como sons. O sistema auditivo humano responde a frequências do som entre 20 e 20.000 Hz com maior resposta acontecendo em torno de 2.000 Hz (BEAR *et al.*, 2007).

A orelha externa capta e direciona a energia do som no pavilhão auricular (aurícula) e a encaminha pelo meato acústico externo (MAE) até a membrana timpânica que se encontra no começo da orelha média (PURVES *et al.*, 2007; BEAR *et al.*, 2007; MENEZES *et al.*, 2004). Na orelha média, as ondas sonoras atingem a membrana timpânica fazendo-a vibrar; esta, por sua vez, movimenta a cadeia de transmissão ossicular onde o estribo transmite as vibrações até a janela oval na orelha interna que transformará a energia mecânica em informação nervosa (SILVERTHORN e HILL, 2010; GUYTON e HALL, 2011).

A orelha interna conecta-se às vias nervosas auditivas centrais, que levam a informação da audição para os diferentes centros de processamento e controle no cérebro (SILVERTHORN e HILL, 2010). Esta etapa abriga a estrutura coclear (BEST & TAYLOR'S, 2011; GUYTON e HALL, 2011), a qual, no seu interior, recebe as vibrações provocadas pela energia do som e faz vibrar a membrana basilar no órgão de Corti (BEAR *et al.*, 2007; SILVERTHORN e HILL, 2010).

A movimentação da membrana provoca deslocamento dos estereocílios nas células ciliares, levando à despolarização ou hiperpolarização das células, que desencadeiam processos de sinapses com as fibras do gânglio espiral. Assim, padrões de vibração na

orelha interna desencadeiam padrões de potenciais de ação na via auditiva nervosa (SILVERTHORN e HILL, 2010).

Os impulsos elétricos que se iniciaram nos gânglios espirais prosseguem para os núcleos cocleares, localizados na parte superior do bulbo, onde os nervos se dividem em dorsal e ventral. Nesta região, se tem o primeiro cruzamento dos neurônios onde fibras nervosas de segunda ordem passam para o lado oposto do proveniente chegando à oliva superior. A partir de então, as fibras nervosas sobem pelo lemnisco lateral passando pelo colículo inferior até o geniculado medial, onde as fibras provenientes de uma orelha se ramificam para o lado oposto, e, finalmente, a via prossegue por radiação auditiva até a área do córtex auditivo, no giro transverso do lóbulo temporal (Figura 2.1) (BEAR *et al.*, 2007; SILVERTHORN e HILL, 2010).

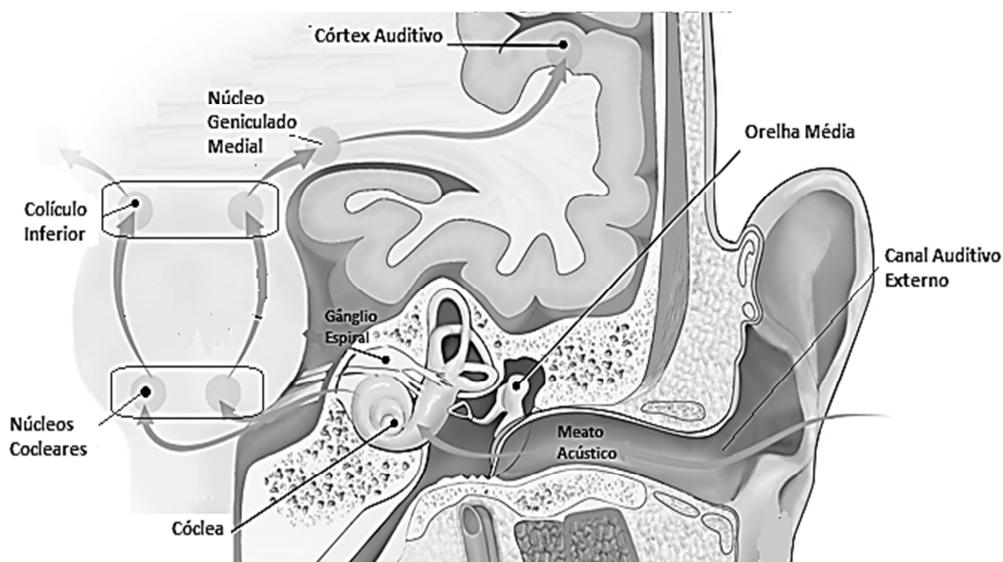


Figura 2.1: Vias auditivas centrais.

(modificado de DERETSKY (2006), domínio público).

Codificação da Frequência e Intensidade do Som

A codificação da frequência do som é realizada na membrana basilar: a frequência natural de máxima vibração diminui ao longo da extensão coclear, devido à composição física da membrana (distribuição tonotópica) (MAMMANO e NOBILI, 1993; BEAR *et al.*, 2007). Altas frequências provocam maior vibração na base da membrana enquanto que as baixas frequências podem propagar-se até o ápice (GUYTON e HALL, 2011).

A tonotopia é predominante desde a cóclea até o córtex; assim, neurônios do gânglio espiral, núcleos cocleares e até o córtex auditivo são mais responsivos em determinadas frequências (Figura 2.2) (BEAR *et al.*, 2007).

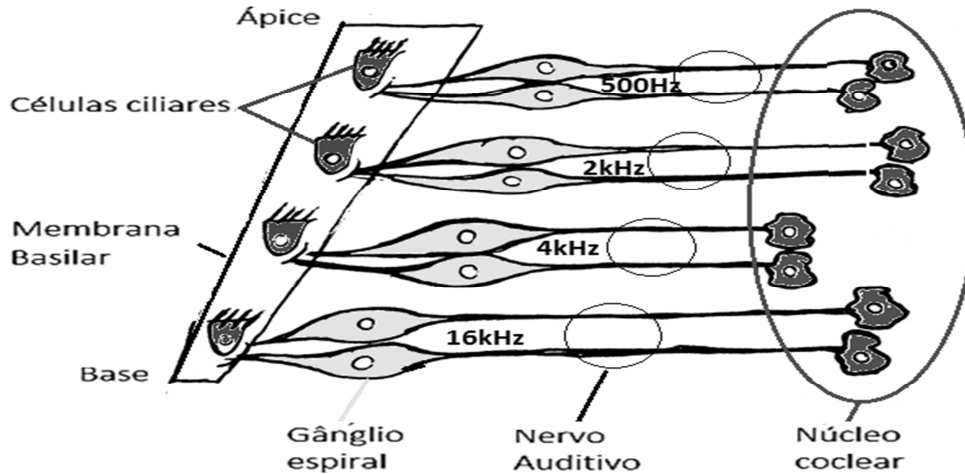


Figura 2.2: Tonotopia em diferentes estágios da via auditiva.

A capacidade de mapeamento de frequências pela tonotopia diminui abaixo de 200 Hz; nessa faixa, os neurônios são mais responsivos à fase da onda sonora e respondem em sincronia com a fase de um estímulo. Os disparos destes neurônios em resposta a estímulos periódicos mantêm um padrão de regularidade temporal, permitindo detecção de frequências periódicas baixas.

O sincronismo de fase atua no máximo até 2000 Hz (faixa na qual atuaram conjuntamente a sincronia de fase e a tonotopia) (BEAR *et al.*, 2007; GUYTON e HALL, 2011). Esses neurônios responsivos a baixas frequências encontram-se nos vários estágios da via auditiva, desde as fibras aferentes do nervo auditivo, núcleos cocleares, núcleos centrais do colículo inferior, entre outros (LINS *et al.*, 1995). As suas respostas são dinâmicas e dependem da intensidade e frequência do estímulo.

A intensidade do som é codificada pela taxa de potenciais de ação gerados nas fibras ganglionares e o número de neurônios ativos na vizinhança da frequência característica da estimulação. Sons mais intensos provocam maior ativação dos estereocílios na região da frequência característica e maior número de células ciliares afetadas (BEAR *et al.*, 2007; GUYTON e HALL, 2011). As células ciliadas externas também contribuem com a codificação da intensidade, uma vez que podem amplificar sons de baixa intensidade

por meio de mecanismo que amplifica o movimento da membrana basilar (BEAR *et al.*, 2007).

2.2 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DA AUDIÇÃO

Na prática clínica, diversas técnicas de diagnóstico são utilizadas para identificar patologias audiológicas condutivas, sensoriais ou neurais que podem decorrer em perdas auditivas, bem como para identificar os limiares de audição. A deficiência auditiva está relacionada às alterações no funcionamento e estrutura do sistema auditivo que geram perda na capacidade de perceber sons (OBANDO *et al.*, 2006).

O diagnóstico adequado permite aplicar um tratamento eficiente seja pela indicação de aparelhos auditivos para apoio à função auditiva ou por meio de procedimentos cirúrgicos (por exemplo, implante coclear). Entre os exames mais difundidos estão a imitanciometria, audiometria tonal liminar, emissões otoacústicas (EOA) e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) (FROTA, 2003; OBANDO *et al.*, 2006).

A estimacão de limiares auditivos geralmente acontece pela aplicacão de estímulos em intensidades variadas e a consequente avaliacão das respostas do sujeito aos estímulos. A intensidade da estimulacão aplicada adota escalas de medida em decibéis (dB), as quais são descritas no Anexo 1 (ZAEYEN, 2005; OBANDO *et al.*, 2006).

AUDIOMETRIA TONAL LIMINAR

A Audiometria Tonal Liminar é um exame realizado em uma cabine acústica para identificacão dos limiares mínimos da audição, seja por via aérea, por meio de fones, seja por via óssea, por meio de vibradores. Neste exame, aplicam-se ao paciente tons puros especialmente nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, 8.000 Hz e em uma intensidade inicial em torno dos 40 dB_{NA}. O limiar comportamental é identificado com reduções e acréscimos em passos de 5 ou 10 dB no nível de pressão sonora (dependendo do método de procura do limiar adotado), até identificar a mínima intensidade do estímulo na qual existe resposta do paciente (pelo menos 50% das respostas às apresentacões dos estímulos). O limiar identificado em cada frequência do

estímulo é traçado em um gráfico chamado de audiograma (FROTA, 2003; OBANDO *et al.*, 2006).

A audiometria não é recomendada para avaliação de pacientes que não podem responder de forma confiável com uma ação comportamental (pacientes não colaborativos). Por exemplo, em recém nascidos, crianças muito jovens, pacientes anestesiados ou pessoas com deficiência motora, cognitiva ou emocional (OBANDO *et al.*, 2006).

A classificação das perdas auditivas é realizada em base aos parâmetros de ‘*grau*’ (intensidade da perda auditiva em dB), ‘*tipo*’ (local ou região afetados), e ‘*configuração*’ (característica em frequência). O grau varia nos níveis de normal (0 – 20), leve (21 - 40), moderada (41 – 70), severa (71 - 95) e profunda (acima de 95 dB). O tipo pode ser descrito como Neurosensorial (lesão na cóclea e/ou VIII par), Condutivo (lesão na orelha externa e/ou média), Mista (neurosensorial + condutiva) e Central (distúrbios nas vias auditivas centrais superiores). A configuração pode ser ascendente para perdas proeminentes em baixas frequências (graves), ou descendente quando a perda ocorre nas frequências altas (agudas) (FROTA, 2003).

EMISSÕES OTOACÚSTICAS

Este exame baseia-se na captação de ondas sonoras de baixa intensidade geradas dentro da cóclea. Oscilações das células ciliadas externas provocam “ecos” ou otoemissões que podem ser espontâneas (EOAE), evocadas por estimulação auditiva transitória (EOAT), ou por estimulação de produto de distorção (EOAPD) (FROTA, 2003; OBANDO *et al.*, 2006). O teste aplica uma sonda que contém um microfone e uma fonte sonora.

A EOA não permite estimação de limiares auditivos e não avalia a função neural associada à audição. É considerada menos eficiente para populações com índice de risco de perda auditiva, nos quais existe maior incidência de patologias neurais (LEWIS *et al.*, 2010; ASHA, 2004; JCIH, 2007; MIJARES NODARSE *et al.*, 2011).

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO (PEATE)

O potencial evocado auditivo (PEA) é uma resposta eletrofisiológica gerada nas estruturas envolvidas no processo da audição (orelha interna, nervo auditivo, regiões subcorticais e córtex) e se manifesta no escalpo humano como a somação das correntes iônicas geradas pelos potenciais pós-sinápticos de neurônios cerebrais (CHIAPPA, 1997).

O PEA é utilizado como método objetivo e não invasivo de teste no diagnóstico de alterações das vias sensório-neurais auditivas, e, especialmente em aplicações audiométricas, para determinação do limiar de audição ou perdas auditivas em recém-nascidos e pacientes não-colaborativos (CAGY *et al.*, 2000; FROTA, 2003; HALL, 2007).

Os PEA's são classificados pelo tipo de estímulo utilizado e a latência da resposta. Um PEA em regime transitório, geralmente, utiliza estímulos de curta duração - clicks ou *tone-burst* - que permitem a ocorrência integral da resposta com intervalos de estimulação suficientes para evitar a sobreposição de respostas consecutivas. Alguns destes potenciais transitórios são o Eletrococleograma, PEA de tronco encefálico (PEATE ou ABR - *Auditory Brainstem Response*), PEA de Média Latência (AMLR - *Auditory Middle Latency Response*), de Longa latência (ALR - *Auditory Late Response*) e P300 (CHIAPPA, 1997; HALL, 2007). A morfologia destes PEA's por estímulos curtos são apresentadas na Figura 2.3.

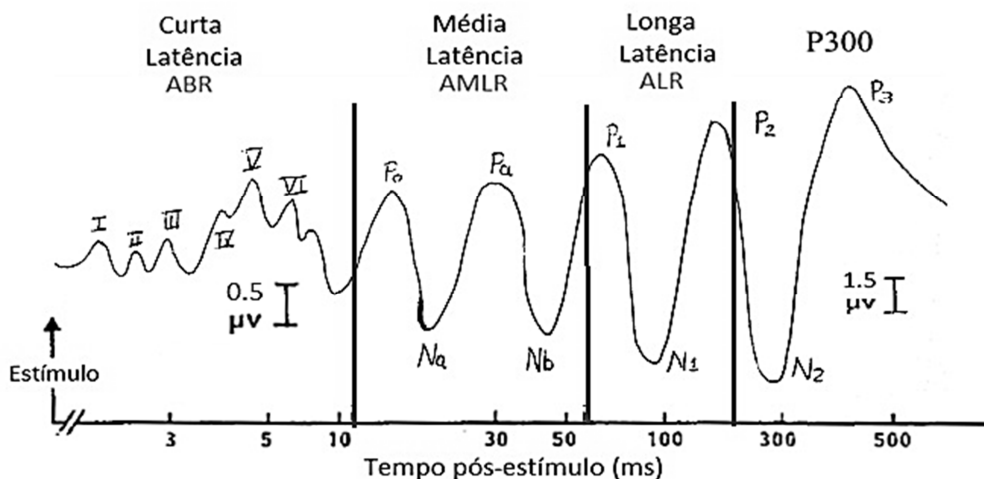


Figura 2.3: Morfologia e latência aproximadas das componentes do PEA.

O **PEATE** (*ABR Auditory Brainstem Response*) ou PEA de curta latência é um teste neurológico da função auditiva do tronco encefálico, utilizado como exame clínico para avaliação auditiva com o nome de BERA (*Brainstem Evoked Response Audiometry*).

O PEATE é gravado por meio de EEG e analisados até os 12ms posteriores à aplicação do estímulo (JEWETT e WILLISTON, 1971; CHIAPPA, 1997). A metodologia de detecção baseia-se na promediação de vários trechos de EEG que são adquiridos em sincronismo com os instantes de aplicação dos estímulos ou cliques (1000 ou mais) e, posteriormente, analisados visualmente por um especialista que compara o resultado com um padrão de resposta conhecido (MISULIS, 1994; CHIAPPA, 1997).

O especialista avalia uma orelha por vez e analisa as amplitudes e latências das ondas do PEATE para fornecer um diagnóstico da integridade da via auditiva ou para estimação dos limiares da audição (geralmente utilizando a onda V) (CHIAPPA, 1997; ZAEYEN, 2005; OBANDO *et al.*, 2006). Estima-se que as duas orelhas podem ser testadas em 45 minutos ou menos (PICTON *et al.*, 1994; STAPELLS e OATES, 1997).

Atualmente, o PEATE é amplamente utilizado na estimacão de limiares da audição e eficiente na identificacão de perdas auditivas retrococleares em adultos e neonatos (JCIH, 2007; LEWIS *et al.*, 2010), pacientes em estado de inconsciência ou coma, quadros de administracão de drogas ototóxicas, etc. (CHIAPPA, 1997). Os resultados do exame podem ser replicados consistentemente, especialmente nas altas frequências (2000 a 4000 Hz), fundamentais no reconhecimento da fala (GORGA *et al.*, 2006). O *tone-burst* PEATE é utilizado na estimacão de audiogramas em crianças (JCIH, 2007), possuindo protocolos de referênciacão disponíveis para aplicacão clínica (OIHP, 2008; BCEHP, 2012).

No entanto, na aplicacão do clique PEATE, são apontadas algumas desvantagens. Uma delas é a limitacão no diagnóstico e estimacão de limiares auditivos com especificidade em frequênciacão (CONE-WESSON *et al.*, 2002a), o que dificulta o ajuste de dispositivos de assistênciacão. Estímulos tipo *tone-burst* ou de mascaramento de ruído são utilizados no PEATE com especificidade em frequênciacão; não obstante, o tempo

necessário para avaliar as frequências audiométricas aumenta (uma orelha por vez) e a faixa estimulada na membrana basilar pode variar muito dependendo da intensidade do estímulo e da frequência avaliada (VAN DER REIJDEN, 2005; VAN DUN et al., 2008a).

Pela natureza dos estímulos utilizados, existe limitação na intensidade máxima que pode ser aplicada ao paciente, restringindo-se para diferenciar perdas severas e profundas. Por outra parte, por clique PEATE, a maior parte de energia do estímulo encontra-se em frequências em torno de 2000 Hz a 4000 Hz, o que gera uma estimacão deficiente dos limiares auditivos em frequências graves e médias (em torno de 500 Hz) (DURIEUX-SMITH *et al.*, 1991; PICTON *et al.*, 1994).

O tom tipo *Chirp* tem sido apontado como promissor para gerar respostas maiores, melhorando as estimativas do limiar eletrofisiológico e, especialmente, nas frequências de avaliação mais baixas (DAU *et al.*, 2000; WEGNER e DAU, 2002; FOBEL e DAU, 2004; ELBERLING e DON, 2010). A aplicacão deste tipo de tom ainda é pesquisado em populações de neonatos (FERM *et al.*, 2013; RODRIGUES e LEWIS, 2014).

Quando a estimulacão acontece numa taxa rápida provocando sobreposicão de respostas a estímulos consecutivos ou a duracão do estímulo iguala ou supera o tempo de duracão da resposta, considera-se que as respostas estão em regime permanente ou estado estacionário (ASSR - *Auditory Steady State Response*).

2.3 RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE - ASSR

A ASSR é uma resposta eletrofisiológica gerada no sistema auditivo após a aplicacão de tons modulados ou uma sucessão de estímulos acústicos como *tone-burst*, *click* ou *chirps* aplicados de maneira contínua e em uma taxa rápida o suficiente para provocar sobreposicão de respostas a estímulos consecutivos. Os estímulos são geralmente compostos por um sinal de frequência audível entre 500 até 4000 Hz (senóide em frequência audível, tom puro ou ruído) modulado em baixas frequências (JOHN *et al.*, 1998).

A resposta evocada ASSR é registrada por meio do EEG e sua análise baseia-se em técnicas de detecção objetiva (ORD – *Objective Response Detection*) que trabalham no domínio da frequência para determinar a existência da resposta evocada, a qual é esperada na frequência de modulação do estímulo. A partir desta resposta, é possível estimar o nível de audição na frequência portadora correspondente, e de essa forma estimar limiares auditivos com especificidade em frequência (JOHN *et al.*, 2002; VAN DER REIJDEN, 2005). As técnicas ORD apoiam-se em critérios estatísticos e não dependem da resposta consciente do paciente nem da avaliação subjetiva visual de um profissional, como ocorre geralmente com o PEATE (RANCE *et al.*, 1995; PICTON *et al.*, 2003).

Um dos primeiros registros das ASSR foi obtido por GALAMBOS *et al.* (1981), que após estimulação utilizando tons *burst* (entre 500Hz e 4000Hz) apresentados a uma taxa de 40Hz, identificaram uma resposta em estado estável na frequência correspondente a esta taxa de estimulação.

A ASSR possui várias designações, como a de resposta conduzida pela modulação em amplitude (AMFR - *amplitude modulation following response*) (LEVI *et al.*, 1993), potencial evocado em regime permanente (SSEP - *steady state evoked potential*) (RANCE *et al.*, 1998) ou resposta seguindo a envoltória (EFR - *envelope following response*) (COHEN *et al.*, 1991; PURCELL *et al.*, 2004).

2.3.1 Geradores

O estímulo modulado, ao atingir a membrana basilar, provoca a ativação das células ciliares numa região tonotopicamente correspondente à frequência da portadora. Os potenciais gerados nas células ciliares e os potenciais de ação consequentes nas células ganglionares do nervo auditivo são preferencialmente maiores na despolarização celular e apresentam saturação para grandes amplitudes (LINS *et al.*, 1995; LINS e PICTON, 1995; JOHN *et al.*, 1998). Assim, a transferência de informação neuronal (gânglios e núcleos cocleares) pode ser vista como uma versão retificada do tom modulado acontecendo na taxa da frequência de modulação (Figura 2.4). A transmissão da portadora também acontece, mas a capacidade de sincronismo de fase (*phase locked*)

dos neurônios do nervo auditivo diminui em altas frequências (~1000 Hz) (LINS *et al.*, 1995).

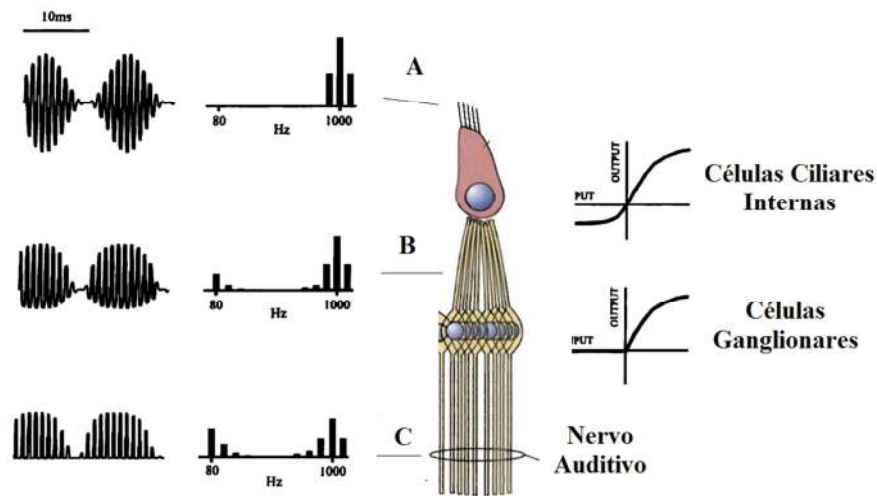


Figura 2.4: Transdução do envelope do tom modulado AM à via nervosa auditiva.

A) sinal AM e espectro, atingindo os estereocílios; B) transdução da célula ciliar interna com saturação para determinadas direções da amplitude; C) sinal retificado pelas células ganglionares é passado para o nervo auditivo apresentando uma componente espectral na frequência de modulação (LINS *et al.* (1995) e BEAR *et al.* (2007)).

Os locais geradores das ASSR's, geralmente, são associados à frequência de modulação do estímulo (f_m), com regiões individuais mais responsivas para determinadas faixas de frequência de modulação (LINS e PICTON, 1995; RANCE, 2008). Para f_m em torno de 40 Hz, as respostas são relacionadas maiormente a geradores corticais, assim, são afetadas por estados de sono ou sedação. Em torno de 80 Hz, as respostas são consideradas como de gerador no tronco encefálico, as quais, não evidenciam redução significativa de amplitude relacionada ao estado de alerta (COHEN *et al.*, 1991; AOYAGI *et al.*, 1993).

Para f_m menores que 20Hz, sugere-se uma resposta predominantemente de áreas corticais; entre 20 e 60 Hz na região do mesencéfalo, talamos e córtex auditivo primário (similares às respostas de média latência - AMLR); respostas para f_m acima de 60 Hz são, em sua maioria, geradas no tronco encefálico, e para f_m em torno de 90 Hz, exclusivamente no tronco encefálico (JOHNSON *et al.*, 1988; CONE-WESSON *et al.*, 2002b; PICTON *et al.*, 2003; HERDMAN *et al.*, 2002). Um modelo do comportamento da amplitude das ASSR em relação à frequência de modulação é apresentado por PICTON *et al.* (2003) (Figura 2.5).

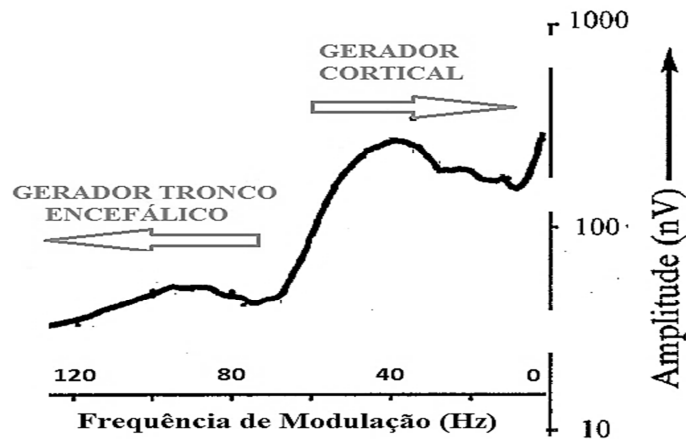


Figura 2.5: Estimativa das amplitudes das ASSR em relação à frequência de modulação. Proposto por PICTON et al. (2003). As respostas para frequências de modulação em torno de 40 Hz são relacionadas a geradores corticais, enquanto que as de 90 Hz são relacionadas a geradores no tronco encefálico.

HERDMAN *et al.* (2002), sugerem que para f_m em torno de 88 Hz, o gerador no tronco encefálico está orientado verticalmente e pode ser considerado maior do que outras fontes geradoras de ASSR, o que estaria relacionado com as maiores amplitudes da ASSR na região central. Além disso, nesta frequência, as regiões temporais no escalpo não apresentaram as maiores amplitude de resposta ASSR, o que também aponta pouca influencia de um gerador cortical.

A escolha da f_m dependerá dos fatores de experimentação, bem como o estado de alerta da pessoa no momento do teste, faixa etária, região da via auditiva que se deseja avaliar, entre outros (CONE-WESSON *et al.*, 2002). Por exemplo, baixas f_m foram apontadas como não responsivas em neonatos (DIMITRIJEVIC *et al.*, 2004; STAPELLS *et al.*, 1988) provavelmente pela maturidade das suas estruturas corticais. Apesar de possuir amplitude menor, respostas para f_m maiores são relatadas como facilmente reproduzíveis tanto em recém nascidos quanto em adultos, independente do estado de alerta (RICKARDS *et al.*, 1994; RANCE et al., 1995; LINS e PICTON, 1995; JOHN *et al.*, 1998).

2.3.2 Estimulação

Ainda que a aplicação repetida de tons curtos (*click*, *burst* ou *chirp*) numa taxa que permita sobreposição de respostas possa gerar ASSR, os estímulos mais amplamente utilizados na geração de ASSR são os tons modulados. O tom modulado utiliza um sinal (geralmente uma senóide) com frequência dentro da faixa de frequência audível (portadora) e um sinal de baixa frequência (modulante). Assim, a frequência da portadora estabelece a região da membrana basilar que será estimulada, variando geralmente entre 500 e 4000 Hz (frequência de avaliação clínica), e a frequência de modulação é utilizada como um “identificador” que, posteriormente, será detectado no EEG.

2.3.2.1 Tons modulados

Na geração da ASSR, vários tipos de tons modulados têm sido aplicados visando aumentar a amplitude das respostas evocadas e, conseqüentemente, aprimorar o processo de detecção e avaliação da ASSR. O mais simples e amplamente utilizado é o tom puro de amplitude modulada (AM). No entanto, tons com característica espectral diferenciada como o tom de frequência modulada (FM) (JOHN *et al.*, 2002), amplitude modulada com envelope exponencial (AMN) (JOHN *et al.*, 2002; PURCELL *et al.*, 2002), modulação em frequência (FM); modulação mista (MM ou AM/FM) (DIMITRIJEVIC *et al.*, 2002; DIMITRIJEVIC *et al.*, 2004; PICTON *et al.*, 2003) e; modulação AM com portadora de ruído ou simplesmente modulação de ruído (JOHN *et al.*, 2003) também têm sido aplicados com bons resultados.

Um tom AM é composto basicamente pela multiplicação de duas senóides, uma portadora (S_p) de amplitude A_p e frequência f_p , e uma modulante (S_m) de amplitude A_m e frequência f_m (Equações 1 e 2).

$$S_p(t) = A_p \cdot \text{sen}(2\pi f_p t + \theta_p) \quad (1)$$

$$S_m(t) = A_m \cdot \text{sen}(2\pi f_m t + \theta_m) \quad (2)$$

Ao multiplicar as equações 1 e 2, é obtida a equação do tom AM (T_{AM}):

$$T_{AM}(t) = [A_p + A_m \text{sen}(2\pi f_m t + \theta_m)] \cdot \text{sen}(2\pi f_p t + \theta_p) \quad (3)$$

Com índice de modulação $m = A_m/A_p$ e amplitude $A_p = A$ obtém-se:

$$T_{AM}(t) = (1 + m * \text{sen}(2\pi f_m t + \theta_m)) \cdot A \cdot \text{sen}(2\pi f_p t + \theta_p) \quad (4)$$

A energia do tom está distribuída em 3 componentes espectrais, a maior na f_p e outras duas afastadas lateralmente por $\pm f_m$ (Figura 2.6) (JOHN *et al.*, 1998; JOHN *et al.*, 2002).

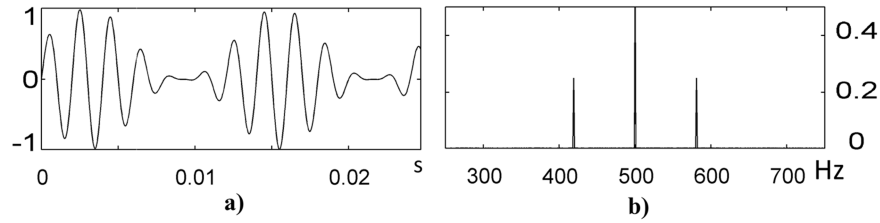


Figura 2.6: Tom AM (dupla banda lateral).

(AM-DSB), $f_p = 500$ Hz e $f_m = 81$ Hz, a) Sinal temporal. b) Amplitude do Espectro.

O tom de AM com Envelope Exponencial (AMN) aplica um expoente de ordem N ao sinal modulador. O aumento da ordem do envelope leva a um espalhamento no espectro do estímulo, gerando mais componentes laterais afastadas da f_p em um fator da frequência de modulação. Tons AMN para valores de $N=1$ até $N=4$ (AM1 até AM4) foram avaliados por (JOHN *et al.*, 2002). A equação 5, permitem a correção do sinal modulador e o cálculo de um tom AMN genérico, representado na Figura 2.7.

$$(T_{AMN}) = \left(1 + 2m * \left[\left(\frac{1 + \text{sen } 2\pi f_m t}{2} \right)^N - 0.5 \right] \right) * A \text{sen } 2\pi f_p t \quad (5)$$

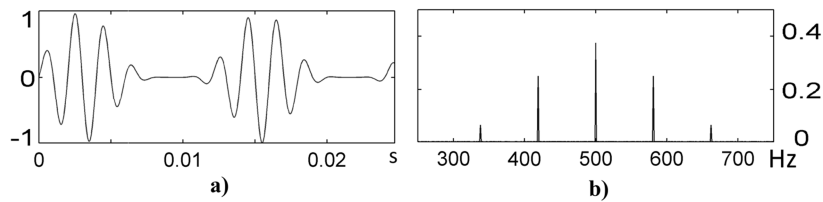


Figura 2.7: Tom AMN com envelope exponencial de ordem 2 ($N=2$).

$f_p = 500$ e $f_m = 81$. a) Sinal Temporal, b) Espectro.

Outro estímulo amplamente aplicado é o da frequência modulada, no qual o sinal portador modifica a sua frequência instantânea em sintonia com o valor do sinal modulante (VAN DUN *et al.*, 2008a). Por outro lado, a combinação de AM e FM gera um tom de Modulação Mista (MM), na qual, as componentes de AM e FM geram respostas independentes que se somam para formar a ASSR registrada (JOHN e PICTON, 2000; JOHN *et al.*, 2001). Geralmente, a MM utiliza modulação em amplitude de 100% e modulação em frequência de 25% (COHEN *et al.*, 1991). Quando comparado com AM e FM aplicados separadamente, a MM tem apresentado maior amplitude ASSR (COHEN *et al.*, 1991).

Outra modalidade utilizada é o tom de amplitude modulada de ruído (PINTO *et al.*, 2012), que provoca respostas maiores às do tom AM (JOHN *et al.*, 1998; PICTON *et al.*, 2003). Este tom é recomendado para testes que não requerem alta especificidade, por exemplo, a triagem auditiva (PICTON *et al.*, 2003). Finalmente o tom tipo *Chirp*, que compensa o atraso da onda viajante na membrana basilar, tem sido utilizado para evocar ASSR com resultados promissores (DAU *et al.*, 2000; ELBERLING *et al.*, 2007; RODRIGUES e LEWIS, 2014).

2.3.2.2 Estimulação múltipla

A ASSR é considerada eficiente na avaliação de limiares auditivos de forma simultânea, isto significa que, em um mesmo tom é possível modular-se várias portadoras diferentes em diferentes frequências de modulação, e avaliar cada resposta de forma independente. Esta modalidade é conhecida como múltiplas respostas auditivas em regime permanente (MASSR - *Multiple Auditory Steady State Response*) (LINS e PICTON, 1995; JOHN *et al.*, 1998). Assim, podem ser estimuladas as duas orelhas simultaneamente com tons múltiplos que avaliam até 8 frequências (4 em cada orelha). As frequências portadoras devem estar afastadas pelo menos uma oitava, e as frequências das modulantes por no mínimo 1,3 Hz (JOHN *et al.*, 1998).

A amplitude das MASSR com estimulação múltipla não apresentam fortes reduções em comparação à estimulação por somente um tom modulado (SMF – *Single Modulation-Frequency*) e, geralmente, encontram-se na faixa de 20nV até 80nV (LINS

e PICTON, 1995; JOHN *et al.*, 1998; PURCELL *et al.*, 2002; PICTON *et al.*, 2003). Amplitudes maiores podem ser evocadas ao aumentar a intensidade do estímulo.

De modo geral, respostas maiores são associadas a frequências portadoras na faixa de 1.000 até 3.000 Hz, independente do estímulo aplicado, enquanto que respostas menores são identificadas especialmente nas frequências de 500 e 4000 Hz. As frequências com menores respostas fazem com que o tempo necessário para detectar o conjunto das respostas aumente (PURCELL *et al.*, 2002).

Ainda que os tons múltiplos apresentem vantagem para reduzir o tempo do exame de ASSR devido à avaliação de várias frequências simultâneas, a vantagem não é proporcional ao número de estímulos apresentados, com 4 estímulos simultâneos por orelha, o tempo de detecção reduz em um fator de duas ou três vezes (JOHN *et al.*, 2002; PICTON *et al.*, 2003).

2.3.3 Registro e Análise multicanal de ASSR

As pesquisas e aplicações clínicas da ASSR têm utilizado, de forma geral, o registro de uma única derivação de EEG com um eletrodo ativo (+) comumente posicionado no *vértex* (Cz) ou na região fronto-central (Fpz), o eletrodo de referência (-) posicionado seja no ínton, pescoço ou no mastoide, e o eletrodo de terra pode ter diversas localizações, como a testa (LINS e PICTON, 1995; VAN DER REIJDEN *et al.*, 2004; LUTS e WOUTERS, 2005). VAN DER REIJDEN *et al.* (2001) e HERDMAN *et al.* (2002) sugerem o local *vertex* (Cz) com referência no ínton como melhor opção para registro da ASSR por canal simples.

A escolha do local no escalpo para gravação da ASSR influenciará na detecção da resposta, uma vez que derivações com maior relação sinal ruído (*Signal Noise Relation - SNR*) estão associadas com melhor desempenho das técnicas estatísticas de detecção e com uma redução do tempo necessário para detecção da ASSR (VAN DER REIJDEN, 2005).

Ainda que a utilização de uma única derivação seja mais difundida, o registro e a análise de ASSR utilizando múltiplas derivações têm sido abordados na área de

pesquisa, seja para identificar os locais geradores das ASSR (HERDMAN *et al.*, 2002), permitindo a gravação de respostas com maior SNR (VAN DER REIJDEN *et al.*, 2004), seja para melhorar a detecção das respostas pelo processamento de múltiplos canais de EEG (VAN DUN *et al.*, 2008a; ZANOTELLI, 2011).

VAN DER REIJDEN *et al.* (2004) mapearam a SNR de ASSR gravadas em 55 derivações de EEG, identificando as derivações ínion, mastoide direito (M_D) e mastoide esquerdo (M_E) e Pz, com referência no Cz, como as de maior SNR. HERDMAN *et al.* (2002) relataram maiores ASSR na região fronto-central com referência na parte posterior do pescoço para f_m de 88 Hz.

VAN DUN *et al.* (2007b) analisaram por meio de técnicas multivariadas sinais de 7 eletrodos ativos referenciados em Fpz. ZANOTELLI (2011) utilizou eletrodos de coleta localizados em Cz, PZ, FZ, F3, F4, C3 com referência nos auriculares [A1+A2]/2 (Figura 2.8). Estes autores encontraram uma melhora na taxa de detecção das respostas e um menor tempo de detecção.

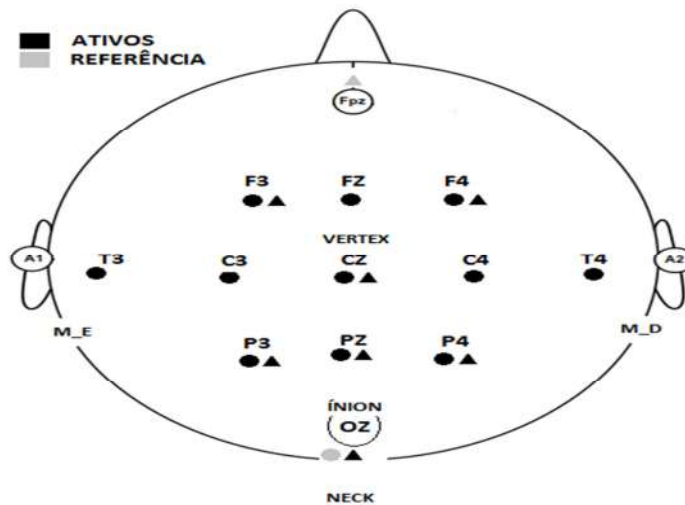


Figura 2.8: Locais de gravação utilizados em análises com múltiplas derivações EEG. ▲ utilizados por VAN DUN *et al.* (2008a), ● utilizados por ZANOTELLI (2011).

2.4 TÉCNICAS DE DETECÇÃO OBJETIVA DE RESPOSTA UNI E MULTIVARIADA

Potenciais evocados de regime permanente decorrentes de estimulação visual, auditiva ou somatossensorial podem ser detectados no EEG aplicando técnicas estatísticas de detecção objetiva (ORD - *Objective Response Detection*) (SIMPSON *et al.*, 2000; BARBOSA *et al.*, 2012).

De forma geral, as técnicas ORD utilizam o teste de hipótese estatístico como critério de avaliação. Assim, estabelece-se uma hipótese nula H_0 de ausência de resposta no sinal analisado. A partir do conhecimento da distribuição de probabilidade de um parâmetro do sinal e de um nível de significância ou nível de falsos positivos permitidos, é calculado um valor crítico. Este valor pode ser comparado com a estimativa do parâmetro e, deste modo, a hipótese nula H_0 poderá ser rejeitada (KAY, 1998).

Na detecção da ASSR as ORD são amplamente utilizadas por meio de sistemas automatizados e podem fornecer respostas confiáveis e objetivas (LINS e PICTON, 1995). As técnicas comumente aplicadas são o Teste Espectral F (TFE), a Medida de Sincronismo de Fase (MSF) e a Magnitude Quadrática da Coerência (MSC) (DOBIE e WILSON, 1993; DOBIE e WILSON, 1996; PICTON *et al.*, 2001).

Contudo, a magnitude quadrática da coerência (MSC – *Magnitude-Squared Coherence*) tem apresentado desempenho superior a outras técnicas ORD como o teste espectral F ou o Sincronismo de fase (LEVI *et al.*, 1993; DOBIE e WILSON, 1994; DOBIE e WILSON, 1996; SIMPSON *et al.*, 2000; TIERRA-CRIOLLO, 2001; PICTON *et al.*, 2001; ROMÃO, 2009; ZANOTELLI, 2011; SANTOS, 2012).

2.4.1 Magnitude Quadrática da coerência simples (MSC)

A coerência permite quantificar o grau de dependência linear entre dois sinais, de forma análoga ao coeficiente de correlação, mas no domínio da frequência. A medida da MSC ($\gamma_{xy}^2(f)$) estabelece a coerência entre um sinal de estimulação $X[k]$ e uma

derivação simples EEG $Y[k]$, onde $X(f)$ e $Y(f)$ são suas transformadas de Fourier. Assim, a coerência é calculada (MIRANDA DE SÁ et al., 2002) como:

$$\gamma^2_{xy}(f) = \frac{\left| \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E [X^*(f) Y(f)] \right|^2}{\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E [|X(f)|^2] \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E [|Y(f)|^2]} \quad (6)$$

Se o sinal for considerado um sinal ergódico, segmentado em um número de janelas M , e $X_i(f)$ e $Y_i(f)$ são as transformadas de Fourier das i -ésimas janelas, então, a coerência utilizando o periodograma de Bartlett será dada por:

$$\hat{\gamma}^2_{xy}(f) = \frac{|\sum_{i=1}^M [X_i^*(f) Y_i(f)]|^2}{\sum_{i=1}^M |X_i(f)|^2 \sum_{i=1}^M |Y_i(f)|^2} \quad (7)$$

Para um sinal de estimulação $X[k]$ determinístico e periódico, e se todas as janelas estiverem sincronizadas com os estímulos, $X_i(f)$ será sempre igual ($X_i(f) = X(f) \forall i$) resultando em (DOBIE; WILSON, 1994):

$$\hat{K}^2_y(f) = \frac{|\sum_{i=1}^M [Y_i(f)]|^2}{M \sum_{i=1}^M |Y_i(f)|^2} \quad (8)$$

Onde \hat{K}^2_y é a estimativa da magnitude quadrática da coerência (MSC) e indica a correlação linear entre os componentes harmônicos dos estímulos e do sinal evocado no EEG (MIRANDA DE SÁ et al., 2002). O valor da estimativa tende para zero na ausência de resposta evocada e tende para 1 no caso que todas as $Y_i(f)$ apresentem a mesma resposta. Assumindo o sinal de EEG $Y[k]$ como ruído gaussiano demonstrou-se que a MSC está relacionada com a distribuição de probabilidade Beta Não Central, onde, para o caso de ausência de resposta ao estímulo (H_0), \hat{K}^2_y será 0 (MIRANDA DE SÁ et al., 2002). Então:

$$\hat{K}^2_y(f)_{H_0} \sim ncbeta(1, M - 1, 0) \quad (9)$$

Para um nível de significância α , o valor crítico para H_0 é obtido da forma

$$\hat{K}^2_{crit} = 1 - \alpha^{\left(\frac{1}{M-1}\right)} \quad (10)$$

2.4.2 Magnitude quadrática da coerência múltipla (MMSC)

A estimativa da coerência múltipla entre um estímulo periódico e um conjunto de sinais EEG de N eletrodos ($y_j[k]$, $j = 1, 2, 3 \dots N$) para um sistema linear multivariado (Figura 2.9) pode ser calculado utilizando a Equação 11.

$$MMSC(f) = \frac{V^H(f) \hat{S}_{yy}^{-1}(f) V(f)}{M} \quad (11)$$

Sendo:

$$V^H(f) = \left[\sum_{i=1}^M Y_{1i}(f) \quad \sum_{i=1}^M Y_{2i}(f) \quad \dots \quad \sum_{i=1}^M Y_{Ni}(f) \right] \quad (12)$$

$$\hat{S}_{yy}(f) = \begin{bmatrix} \hat{S}_{y_1y_1}(f) & \hat{S}_{y_1y_2}(f) & \dots & \hat{S}_{y_1y_N}(f) \\ \hat{S}_{y_2y_1}(f) & \hat{S}_{y_2y_2}(f) & \dots & \hat{S}_{y_2y_N}(f) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{S}_{y_Ny_1}(f) & \hat{S}_{y_Ny_2}(f) & \dots & \hat{S}_{y_Ny_N}(f) \end{bmatrix} \quad (13)$$

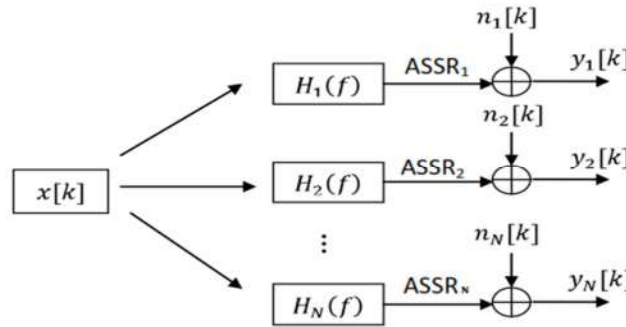


Figura 2.9: Modelo de sistema linear multivariado.

$x[k]$ é um sinal de estimulação periódico, influenciado pelas funções de transferência $H_j(f)$ para fornecer a ASSR da j -ésima derivação. N sinais de EEG, $y_j[k]$, $j = 1, 2, \dots, N$ possuem informação da ASSR somada ao EEG de fundo $n_j[k]$ (MIRANDA DE SÁ e FELIX, 2002).

Onde “ $\hat{\cdot}$ ” e H correspondem à estimativa e o operador Hermitiano (complexo conjugado transposto) da matriz, respectivamente. M é o número de trechos (janelas), $Y_{ji}(f)$ a transformada de Fourier do i -ésimo trecho do sinal do canal j para $i, j = 1, 2, 3, \dots, N$, e $\hat{S}_{yp yq}(f)$ a estimativa da densidade espectral de potência cruzada dos sinais nos eletrodos p e q , ($p, q = 1, \dots, N$) (MIRANDA DE SA *et al.*, 2004), dada por:

$$\hat{S}_{yp yq}(f) = \sum_{i=1}^M Y_{pi}^*(f) Y_{qi}(f) \quad (14)$$

Para a hipótese nula de ausência de resposta (H_0), a MMSC segue uma distribuição beta com N e $M-N$ graus de liberdade (Equação 15).

$$MMSC(f) \sim \beta_{(N, M-N)} \quad (15)$$

A detecção de resposta pode ser realizada comparando as estimativas da MMSC com um valor crítico para um nível de significância alfa α , dado por (Equação 16):

$$MMSC_{crit} = \beta_{crit}(\alpha, N, M - N) \quad (16)$$

3 SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO MÚLTIPLA E DETECÇÃO DE ASSR

Sistemas para aquisição e avaliação das ASSR são utilizados tanto no diagnóstico clínico quanto na área de pesquisa e, geralmente, são projetados baseando-se em duas abordagens muito difundidas: a estimulação múltipla “MASTER” (*Multiple Auditory Steady State Response*) (JOHN *et al.*, 1998), e a estimulação simples monoaural (Audera-technique) (COHEN *et al.*, 1991), cada uma com estratégias de estimulação e detecção diferenciadas.

Os sistemas comerciais de ASSR mais difundidos são o Audix (*neuronicsa.com*), Audera (*viasyshealthcare.com*), M-A-S-T-E-R (*mastersystem.ca*), SmartEP (*ihsys.com*) e Eclipse (*interacoustics.com*). Alguns sistemas podem ser custosos e, geralmente, estão orientados para uso clínico. Nesse sentido, podem ser restritos em relação aos níveis de estimulação que podem ser aplicados, à geração de estímulos personalizados e ao número de derivações de EEG que podem ser gravadas de forma simultânea.

Algumas outras propostas de plataformas personalizadas que permitem estudar a ASSR com flexibilidade foram relatadas por VAN DUN *et al.* (2008b) com a plataforma denominada “SOMA”, baseada no sistema MASTER mas com capacidade de aquisição de EEG multicanal de eletrodos. Outro sistema de estimulação binaural e aquisição de múltiplas derivações EEG foi proposto por VAN DER REIJDEN (2005). ROMÃO (2009) desenvolveu o sistema de estimulação múltipla “AudioStim” com aquisição de canal simples de EEG e diversidade de tons para estimulação.

No Brasil, existem poucas pesquisas em relação ao desenvolvimento de equipamentos para avaliação das ASSR's. O presente estudo desenvolveu um sistema flexível que permite estudar e aplicar as ASSR para apoiar na avaliação da audição.

Este capítulo descreve o desenvolvimento do sistema e identifica algumas características que podem ser aprimoradas como trabalho futuro. O sistema foi desenvolvido em colaboração com os colegas do Laboratório de Processamento de

Sinais e Imagens Médicas (LAPIS/PEB/UFRJ), e o Núcleo de Estudos e Pesquisa em Engenharia Biomédica (NEPEB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Na seção 3.1, é descrita a metodologia utilizada para o projeto da estrutura funcional do sistema no nível de hardware e software, e os procedimentos de teste. Em 3.2, apresentam-se as características funcionais do protótipo, as diretrizes de configuração para uso do sistema e os resultados dos procedimentos de teste. Finalmente, são propostas melhoras no sistema para sua futura aplicação na estimacão de limiares auditivos por meio da ASSR.

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Organizacão funcional do protótipo

As características funcionais do sistema foram estabelecidas considerando os parâmetros mínimos num protocolo de aquisicão envolvendo as ASSR. O sistema adotou a metodologia MASTER (JOHN e PICTON, 2000) para a geracão de estimulação múltipla binaural e a aquisicão e análise de múltiplas derivações de EEG com base no “AudioStim” (ROMÃO, 2009), bem como as considerações propostas nos desenhos de VAN DER REIJDEN (2005) e VAN DUN et al. (2008a).

As características funcionais estabelecidas são listadas a seguir:

- Estimulação auditiva múltipla binaural de tons modulados em amplitude ou frequência;
- Aquisicão das respostas eletrofisiológicas ASSR por meio de múltiplas derivações de EEG, gravadas em sincronia com o estímulo;
- Apresentacão em computador dos sinais EEG adquiridos, tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência;
- Processamento de sinais on-line para detecçãõ das ASSRs;
- Gravaçãõ em disco dos dados de EEG para processamento off-line.

A implementacão adotou uma soluçãõ de arquitetura modular, composta de 4 elementos com componentes de hardware e software:

- Módulo de interface com o usuário GUI (*Graphical User Interface*) (**M_Gui**) - contém as interfaces de usuário necessárias para controle das funções do estimulador auditivo, aquisição de sinais EEG e processamento de sinais por meio das técnicas objetivas de detecção de resposta.
- Módulo de estimulação auditiva (**M_Estim**) – recebe informação digital de áudio e gera os sinais elétricos analógicos que são convertidos em pressão sonora pelos transdutores (fones de ouvido). Este modulo configura a saída de áudio de acordo às especificações definidas na interface do usuário no M_Gui.
- Módulo de aquisição EEG de múltiplas derivações (**M_Aq**) - encarregado da aquisição dos sinais analógicos de EEG, e sua apresentação na tela por meio da interface do usuário no M_Gui.
- Módulo de controle e comunicação interna (**M_Com**) - sistema de hardware que permite a comunicação entre os módulos.

O esquema funcional do sistema é apresentado na Figura 3.1. O usuário do sistema, por meio do **M_Gui** configura os parâmetros necessários para a aquisição dos sinais EEG e para a geração de estímulos auditivos.

O **M_Gui** comunica-se com o **M_Com**, o qual, depois de pré-processar as informações, encaminha os dados, seja para configurar o hardware de reprodução de áudio e transmitir os dados digitais de áudio ao módulo **M_Estim**, seja para configurar a aquisição ou receber os dados de EEG do módulo **M_Aq**. A funcionalidade detalhada de cada módulo é descrita a seguir.

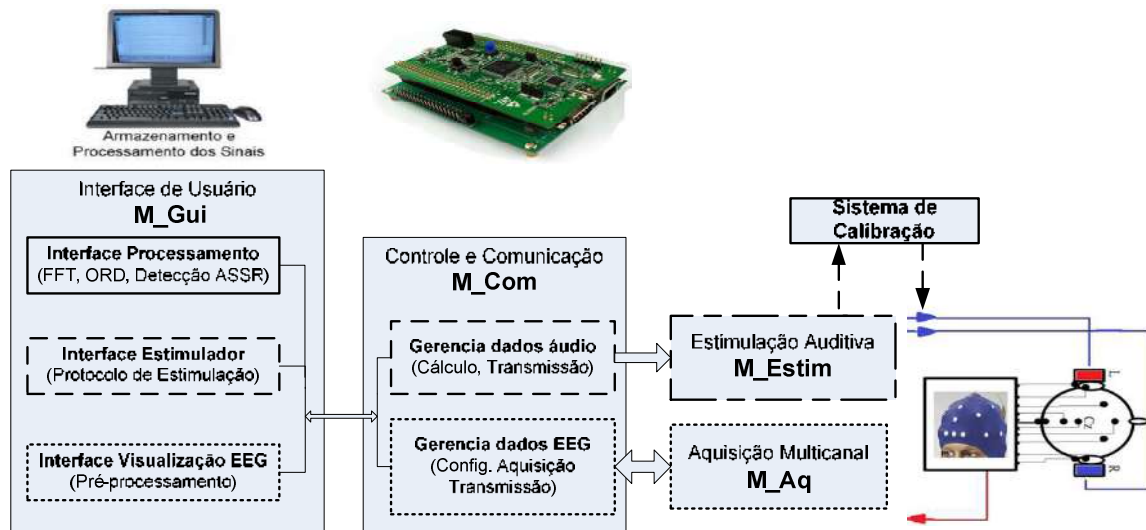


Figura 3.1: Estrutura funcional do sistema de aquisição e análise de ASSR.

A interface de usuário M_Gui estabelece os parâmetros do protocolo de estimulação e da aquisição de sinais EEG. Os dados da estimulação são enviados através do M_Com para serem reproduzidos no M_Estim, e posteriormente ajustados com sistema de calibração. O M_Aq adquire os sinais eletrofisiológicos de múltiplas derivações EEG e, por meio do M_Com, envia os dados digitais para o M_Gui no computador, onde serão processados pela interface de Processamento.

3.1.1.1 Módulo de Interface de Usuário - M_Gui

M_Gui foi implementado como uma aplicativo de computador utilizando o software Labview (<http://www.ni.com/>), composta de três sub-aplicações (interfaces de usuário) com controles específicos para estabelecer os parâmetros de um protocolo de aquisição de múltiplas ASSR (MASSR) (Figura 3.1).

Uma primeira interface gerencia o **estimulador auditivo** e configura o hardware do módulo M_Estim. Assim, define os parâmetros do protocolo de estimulação (amplitude, frequência, fase, índice de modulação, tempo de estimulação).

Uma segunda interface gerencia a **aquisição dos sinais EEG**, permitindo configuração do hardware de M_Aq e o monitoramento dos sinais EEG registrados. A configuração define os parâmetros operacionais do hardware EEG ADS1299 (Texas

Instrument) e o monitoramento permite visualizar 8 sinais EEG e pré-processar os sinais pela aplicação de filtros digitais.

Uma última interface de **processamento de sinais e detecção das ASSR** aplica os algoritmos de detecção objetiva das MASSR, especificamente, a magnitude quadrática da coerência simples (MSC) e a múltipla (MMSC).

3.1.1.2 Módulo de Controle e Comunicação - M_Com

Implementado no microcontrolador DSP (*Digital Signal Processor*) STM32F407 (32 bits) por meio da plataforma *STM32F4Discovery* (*STMicroelectronics*). O DSP possui ARM córtex - M4, velocidade de 168MHz, processamento em ponto flutuante e suporte para periféricos I2S, I2C e Ethernet. As funcionalidades deste módulo são previamente programadas em firmware utilizando a plataforma de software *CooCox COIDE* na linguagem de programação C++, e o compilador *ST-Link/v2* (<http://www.st.com>).

Este módulo realiza o processamento digital de áudio e gerencia a comunicação entre os diversos módulos do sistema. Inicializa e configura o hardware dos módulos M_Aq e M_Estim, calcula e aloca em buffers de áudio os tons que serão passados para M_Estim, e gera um sinal periódico em sincronia com o estímulo que será uma entrada GPIO (*General Purpose Input/Output*) no M_Aq (Figura 3.2).

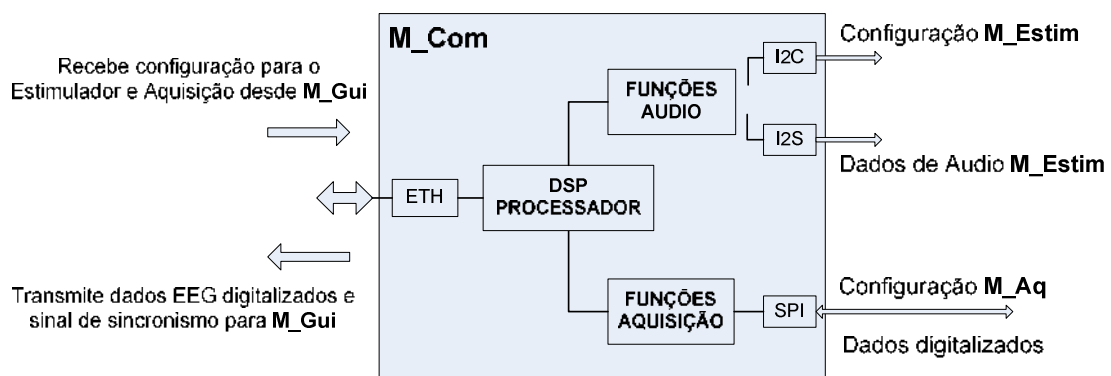


Figura 3.2: Diagrama funcional do Módulo de Controle e Comunicação - M_Com.

A comunicação bidirecional com M_Gui utiliza uma interface ethernet (UDP) por meio da plataforma STM32F4DIS-BB da *STMicroelectronics*. Na comunicação com

M_Estim, M_com transmite os comandos de configuração por meio de uma interface I2C e os dados do áudio digital por uma interface I2S (*Integrated Interchip Sound*).

Para comunicar com M_Aq é utilizada uma interface SPI bidirecional, seja configurando os registros do hardware de aquisição de sinais EEG, seja recebendo os dados digitalizados (ADC) correspondentes aos sinais eletrofisiológicos, os quais, posteriormente são encaminhados até o M_Gui.

3.1.1.3 Módulo de estimulação auditiva - M_Estim

Este módulo (Figura 3.3) está composto por um conversor digital-analógico (DAC – *Digital-to-Analog Converter*) de áudio estéreo com amplificador integrado CS43L22 (*cirrus.com*) embarcado na plataforma STM32F4Discovery (*www.st.com*), com características:

- Amplificador de fone de ouvido com GND centralizado e faixa dinâmica de 96 dB (A-wdt). Potência de saída 2 x 44 mW (estéreo) para 16 Ω e 2,5V
- Conversor digital analógico (DAC) de até 24 bits e taxas de transmissão de áudio de 4000 Hz até 96000 Hz.
- Máquina de processamento digital de sinais (detector de picos e limitador programáveis).

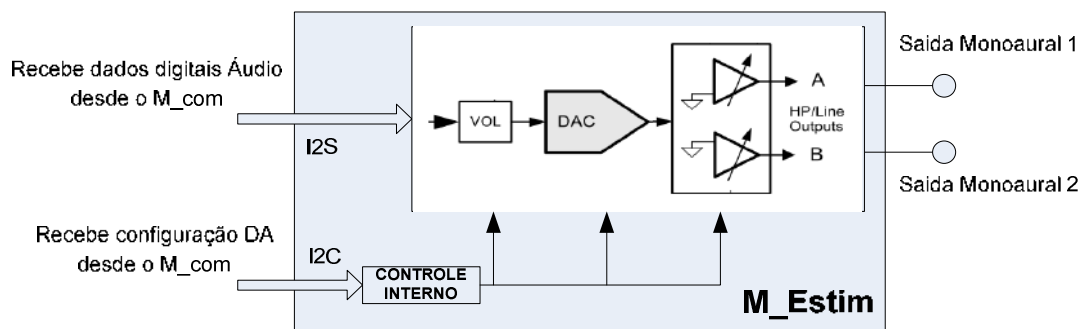


Figura 3.3: Estrutura funcional do Módulo de Estimulação - M_Estim.

A configuração do módulo M_Estim é estabelecida na aplicação de usuário (M_Api) e recebida através do M_Com. Um protocolo I2C é utilizado para configuração (parâmetros de ganho, volume, bits do DAC, etc) enquanto que para transmissão dos dados de áudio utiliza-se um protocolo de comunicação I2S.

Neste módulo, são configurados (em nível de hardware) o número de canais de saída (mono ou estéreo), a velocidade de transmissão de áudio, além disso, converte o áudio digital em sinais analógicos e os amplifica.

O módulo possui duas saídas monopolares independentes que permitem estimulação binaural em níveis de pressão sonora de até 96 dB_{SPL}, com resolução de 0,5 dB_{SPL}. A configuração da tensão de saída máxima depende do ganho analógico interno aplicado ($G=0,3959$, saída de 1 volt).

3.1.1.4 Módulo de aquisição multicanal EEG - M_Aq

Este módulo adquire sinais eletrofisiológicos (EEG) baseado nas configurações estabelecida na interface de usuário no M_Gui. Baseia-se em um hardware conversor analógico-digital (ADC – *Analog-to-Digital Converter*) de alta resolução e um sistema interno de amplificação, fornecidos pelo ADS1299EEG (<http://www.ti.com>) por meio da plataforma EEG ADS1299EEG-FE da *Texas Instruments*.

Permite aquisição de 8 derivações (bipolares ou monopolares) para aplicações EEG, ADC de 24 bits, ganho analógico (2 até 24), capacidade de medição da impedância eletrodo-pele, capacidade para aquisição de canais digitais (GPIO) e hardware para testes por meio de sinais de referência.

Este módulo recebe dados encaminhados desde o M_Gui (por meio do M_Com) para configurar o seu hardware; por exemplo, define-se o tipo de entrada (monopolar ou bipolar) e a frequência de amostragem. Após a configuração, pode ser iniciada uma aquisição de sinais de até 8 derivações de EEG de forma simultânea. Os sinais EEG são amplificados, digitalizados e posteriormente transmitidos para o M_Gui (Figura 3.4).

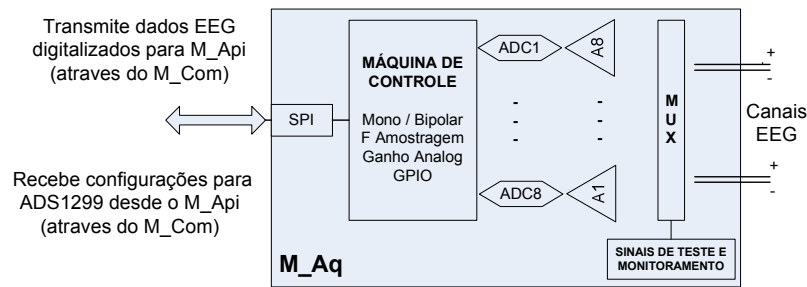


Figura 3.4: Diagrama funcional do Módulo de Aquisição – M_Aq.

A configuração do módulo M_Aq é estabelecida na interface de usuário (M_Gui) e recebida através do M_Com. Os dados eletrofisiológicos são amplificados (A1-A8) e digitalizados (ADC1-ADC8) em 16 bits. Utiliza-se comunicação SPI para transmissão e recepção com este módulo (Modificado de EEG ADS1299EEG-FE - *Texas Instruments*).

3.1.2 Procedimento de testes

Foram propostos testes para verificar a funcionalidade de cada modulo do sistema. Assim, um teste avaliou a funcionalidade do estimulador auditivo, outro, o sistema de aquisição de sinais e, finalmente, a etapa de processamento de sinais e detecção de ASSR.

O teste do estimulador auditivo visa constatar a concordância entre os parâmetros de amplitude e frequência do estímulo especificados pelo usuário e os efetivamente gerados pelo módulo de estimulação M_Estim. Uma resistência de 10Ω (simulando a impedância oferecida por um fone) foi conectada na saída de áudio do M_Estim juntamente com um osciloscópio (*MSO 2024B -Tektronix*). Os seguintes tons foram estabelecidos.

1. Tom puro senoidal de 1000 Hz em 50% da amplitude máxima selecionada.
2. Tom AM binaural de 100% de amplitude do valor de saída máximo com portadora $f_p = 1000$ Hz e modulação na orelha direita de 40 Hz e na orelha esquerda de 80 Hz.
3. Tom AM com envelope exponencial de ordem 2 binaural com valores de amplitude e frequência iguais aos aplicados para o tom AM.

Os sinais do osciloscópio foram gravados em disco e, posteriormente, foi calculada a Transformada Discreta de Fourier (DFT) e o índice de distorção harmônica.

O teste do sistema de aquisição de sinais EEG verificou a concordância entre os parâmetros de configuração selecionados pelo usuário e os aplicados pelo módulo de aquisição (M_Aq) no registro de sinais. Os sinais adquiridos foram verificados por inspeção visual nos traçados da interface do usuário e simultaneamente gravado em disco. A análise dos dados foi realizada utilizando-se o software Matlab[®]. Os procedimentos são descritos a seguir:

Sinal de amplitude baixa. Aquisição de sinais senoidais produzidos por um gerador AFG3102C da Tektronix em frequências de 10, 30, 100 e 250 Hz. A saída do gerador foi estabelecida em 100 mVpp e reduzida em um fator de 1000 utilizando um divisor de tensão ($r_1=5,6 \text{ M}\Omega$, $r_2=5,6 \text{ K}\Omega$), para se obter uma amplitude de 100 μV .

Sinal de Eletroencefalografia (EEG). Foi realizada uma aquisição de EEG em um voluntário por derivação monopolar localizada em Cz (segundo o sistema 10-20), com referência nos lóbulos auriculares e o terra em Fpz. Neste teste, foi também adquirido o sinal em sincronia com o estímulo, o qual é gerado pelo módulo M_Com.

O teste do processamento e detecção ASSR verificou os resultados do pré-processamento (filtragem, ganho, rejeição de artefatos) e, da detecção da modulante pela MSC apresentados pela interface de usuário. Para isto, foi aplicada estimulação múltipla binaural, na intensidade de 60 dB_{SPL}, em frequências de 500, 1000, 2000, 4000 Hz e modulantes entre 75 e 110 Hz.

3.2 CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DO SISTEMA

Os componentes físicos do sistema de estimulação auditiva e aquisição multicanal EEG são apresentados na Figura 3.5.

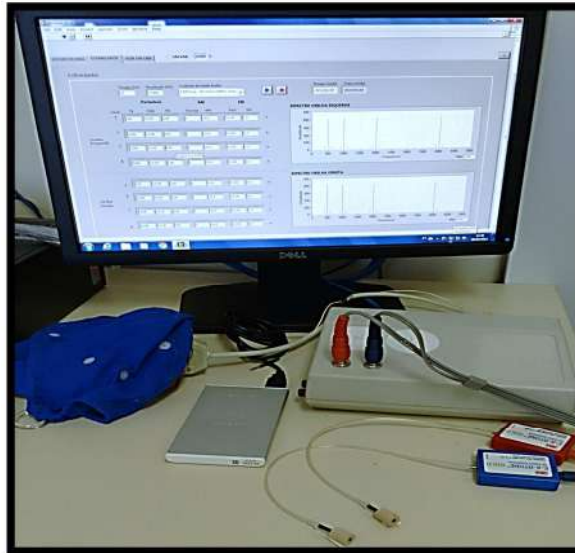


Figura 3.5: Sistema de Estimulação Auditiva e Aquisição Multicanal para estudo da ASSR.

As funcionalidades do sistema são acessadas pela interface de usuário no M_Api, as mais importantes são descritas a seguir:

- Aquisição de até 8 canais de eletroencefalografia (EEG) em resolução mínima de 11nV ou $(4,5 / 2^{24})/\text{ganho}$;
- Capacidade de medição da impedância eletrodo-pele para medição da qualidade do contato dos eletrodos;
- Interface de calibração e ajuste do sistema de aquisição;
- Frequência de amostragem da aquisição EEG de 250 Hz até 16000 Hz;
- Aquisição de sinais digitais GPIO para tarefas de sincronismo;
- Geração de tons puros e tons múltiplos modulados binaurais. Os seguintes tipos de estímulos podem ser definidos:
 - Tom puro de frequência entre 20 Hz até 16000 Hz
 - Tom múltiplo AM ou FM de até 4 portadoras na faixa de 20 até 16000 Hz e frequências de modulação entre 20 até 200 Hz.
 - Ajuste de envelope exponencial (AMN) separadamente por portadora, com envelope de grau N de 1 até 10.
- Intensidade Sonora na faixa de 0 até 96 dB_{SPL} em passo de 0,5 dB_{SPL};
- Estabelecimento de duração do trecho de estímulo auditivo (até 1,024s);
- Controle de repetições consecutivas do trecho de estímulo (até 2000);
- Geração de estímulos personalizados desde arquivo;

- Pré-processamento dos sinais EEG por filtros passa-banda e *notch*;
- Cálculo on-line da MSC e MMSC com capacidade de ajuste do número da janela temporal a processar, tamanho do trecho, nível de significância do teste estatístico e detecção de respostas nas frequências de estimulação.

Em uma operação comum do sistema, primeiramente, o usuário deve estabelecer os parâmetros de frequência de amostragem, ganho analógico, tipo de entrada (mono ou bipolar), canais digitais GPIO por meio da interface de aquisição de sinais no botão “ADS1299” (Anexo 2.1).

A interface de ajuste no botão “Ajuste” deve ser utilizada previamente à aquisição do EEG, de modo a configurar os níveis de *offset* e ganho que serão utilizados em cada derivação para retirar a componente DC e representar o sinal digital adquirido em sua escala de tensão “volts” (Anexo 2.2). Os valores de ajuste são salvos em arquivo digital.

Adicionalmente, foi projetada uma interface para estimar a impedância eletrodo-pele. Esta interface auxilia ao usuário na visualização de cada canal com a sua impedância representada por meio de um código de cores (Verde=Bom – abaixo de 5k Ω , Amarelo=Aceitável – entre 5 k Ω e 10k Ω , Vermelho=Inaceitável - acima de 10k Ω). O usuário escolhe as derivações de gravação (sistema 10-20) e os parâmetros do estímulo de corrente utilizado para obter a impedância (Anexo 2.3). Os intervalos correspondentes com cada cor podem ser modificados pelo usuário.

A interface do módulo de aquisição EEG é mostrada no Anexo 2.4, a interface do módulo de estimulação M_Estim no Anexo 2.5, e a interface do módulo de processamento de sinais é mostrada no Anexo 2.6. Nesta última, dispõe-se de controles para definir a número de amostras utilizadas em cada trecho processado, a quantidade de trechos utilizados no cálculo acumulado das técnicas MSC e MMSC, o nível de significância do teste estatístico (alfa) aplicado, o critério utilizado para definir a detecção de uma ASSR (“sinal presente”) em uma quantidade de trechos identificados consecutivamente.

O usuário escolhe a derivação que será analisada com a MSC e também o conjunto de derivações utilizadas na MMSC. Os resultados são apresentados no decorrer do registro dos sinais EEG (*on-line*).

O usuário pode utilizar um filtro personalizado para a etapa de processamento, dependendo da faixa de análise. As técnicas ORD apresentam por meio de barras suas estimativas para a faixa espectral de 65 até 125 Hz (frequência de modulação). Se a estimativa ultrapassa o limiar estatístico em um número de trechos estabelecido no critério de detecção, um indicador é ativado para marcar a detecção de resposta.

3.2.1 Resultados dos testes do sistema

As medições realizadas no **estimulador auditivo** são apresentadas na Figura 3.6. Observa-se concordância entre a amplitude do sinal (0,5 volts) e a sua componente espectral (na frequência do estímulo) em relação ao estabelecido. O índice de distorção harmônica THD (*Total Harmonic Distortion*) em 20 harmônicos foi calculado em 0,26%. Verificou-se que as características espectrais e temporais dos tons AM e AM2 estão de acordo com os valores estabelecidos no procedimento de teste (Figura 3.6).

O espectro do tom AM possui uma componente espectral em $f_p = 1000$ Hz de amplitude 0,5 V e as suas bandas laterais estão afastadas $\pm f_m$ de acordo com o valor de modulação de cada orelha, com amplitudes em torno de 0,25 V. O tom AM2 apresentou uma componente em f_p de amplitude 0,375 V, bandas laterais em $\pm f_m$ com amplitude de 0,25 V e em $\pm 2f_m$ com amplitudes em torno de 0,062 V. Estes valores estão de acordo os valores teóricos das componentes espectrais em tons modulados (JOHN et al., 2002).

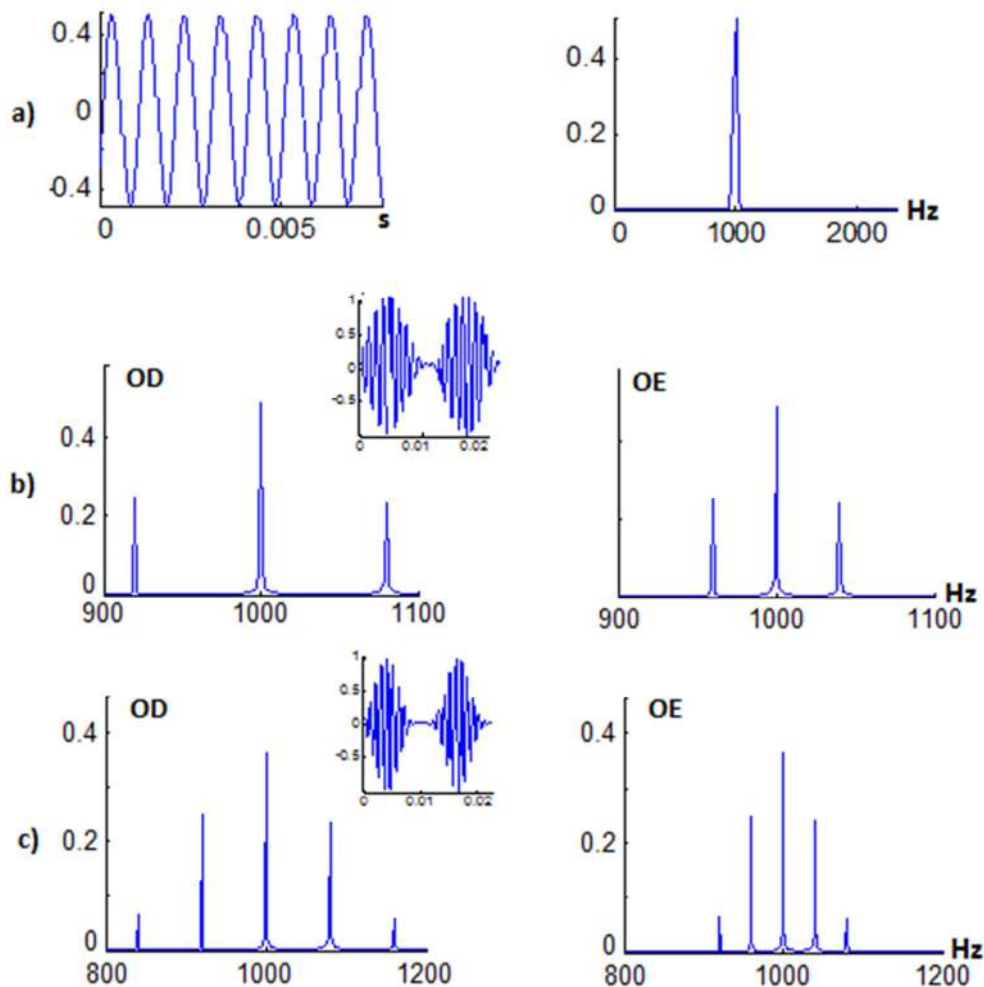


Figura 3.6: Estímulos auditivos gerados pelo sistema utilizando uma resistência 10 Ω .

a) tom puro $f_p = 1000$ Hz, $\pm 0,5$ v. b) tom AM, ± 1 v, $f_p = 1000$ Hz, $f_m = 40$ Hz para a orelha esquerda e $f_m = 80$ Hz para orelha direita. c) tom AM2, ± 1 v, $f_p = 1000$ Hz, $f_m = 40$ Hz para orelha esquerda e 80 Hz para orelha direita. Tons temporais da orelha esquerda ilustram a diferença entre AM e AM2.

Os registros realizados com o sistema de aquisição de sinais EEG são apresentados na Figura 3.7. Na Figura 3.7a apresenta-se um sinal senoidal de 30 Hz obtido do gerador de funções. As amplitudes do sinal gravado correspondem ao valor especificado no teste, tanto no domínio do tempo quanto no espectro de frequência. Em todas as frequências testadas, não foram identificadas diferenças entre os valores configurados e os valores medidos.

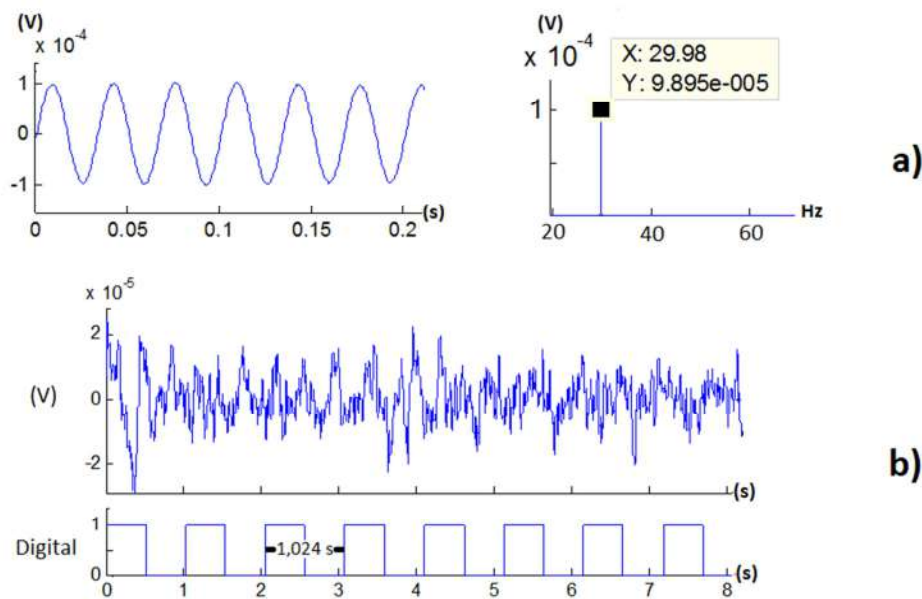


Figura 3.7: Medição de sinais realizadas com o sistema de aquisição.

a) Tom puro, $f = 30$ Hz, amplitude = $0,989 \times 10^{-4}$ V. b) Sinal de EEG medido na derivação Cz com referência em Fpz e terra em A1+A2. O sinal sincronismo (bordas de subida) gerado pelo estimulador auditivo permite a segmentação do sinal EEG.

O sinal de EEG (Figura 3.7b), após aplicação de filtragem digital *notch* em frequência de 60 Hz e 120 Hz e aplicação de filtragem passa-banda entre 0,5 e 60 Hz, apresentou amplitudes em torno de $\pm 20 \mu\text{V}$, compatível com amplitude de um sinal de EEG. Também é apresentada a medição do sinal de sincronismo, a qual acontece em intervalos de 1,024 s. O sinal mantém periodicidade e poderá ser utilizado para detecção de potenciais evocados no sinal de EEG.

Finalmente, as medições na interface de **processamento de sinais e detecção ASSR** são apresentadas na Figura 3.8. Observa-se que, quando efetivamente foi aplicado o estímulo auditivo, as estimativas das técnicas de detecção ultrapassam o valor crítico (linha horizontal) em todas as frequências de modulação esperadas (entre 77 e 105 Hz). Isto é identificado como uma detecção de resposta e, conseqüentemente, os indicadores ao lado de cada frequência de avaliação (frequências portadoras dos estímulos) serão ativados para visualização do usuário do sistema.

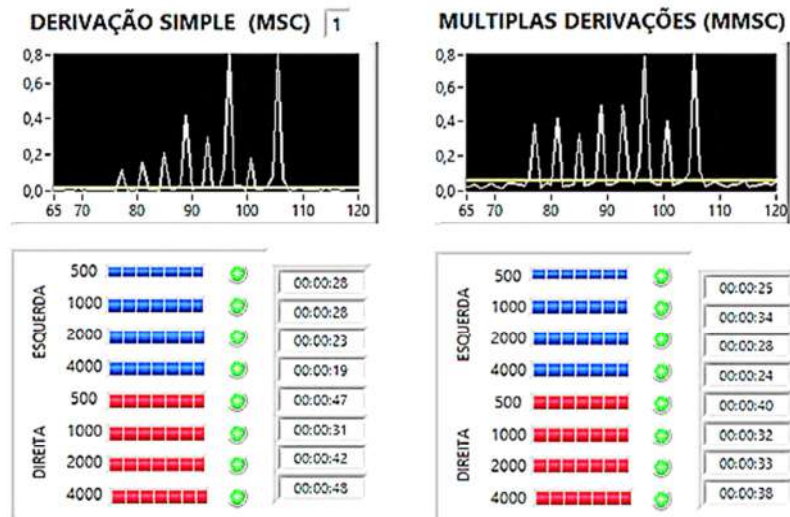


Figura 3.8: Detecção das MASSR por meio da interface de processamento.

Estimulação com tons múltiplos binaurais em 60 dB_{SPL}, e detecção após registro de 400 trechos do sinal EEG, utilizando MSC(esquerda) na derivação Cz e MMSC(direita) nas 8 derivações. O valor crítico é traçado horizontalmente.

3.3 DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

A estrutura modular adotada é favorável para a integração das novas funcionalidades apontadas como desenvolvimentos futuros; no entanto, as características fornecidas pelo hardware do módulo de controle podem requerer acréscimos na capacidade de memória estática necessária para alocar diversos buffers de áudio simultâneos.

O estimulador auditivo, com capacidade de estimulação de até 96 dB_{SPL}, permitirá o estudo das ASSR em estimulação de limiares auditivos com diversos graus de perda auditiva. Porém, não se recomenda sua utilização acima desta faixa de intensidade, devido a que a característica de qualidade (distorção harmônica) do estímulo gerado pelo módulo de estimulação será afetada, isto poderia criar variabilidade nas repostas evocadas devido ao sistema de estimulação. Modificações ao projeto devem ser realizado para gerar maiores intensidades. O módulo de aquisição mostrou-se eficiente na gravação de sinais de EEG por meio do ADC de alta resolução. A resolução do hardware de aquisição (na ordem dos nV) permitira que após processamento as baixas amplitudes ASSR sejam identificadas.

Sistemas de detecção *on-line* são uma ferramenta para avaliar os protocolos de aquisição e identificar com antecedência a necessidade de ‘retestes’ reduzindo o tempo de exame (Ibraim F. 2012). As características do sistema apresentadas neste capítulo correspondem a uma primeira etapa no desenvolvimento de um sistema para detecção automática de limiares auditivos com ASSR. Assim, foram identificadas diversas oportunidades de melhoria nas características projetadas, bem como funcionalidades não projetadas que poderiam ser acrescentadas para aprimorar a ferramenta desenvolvida.

A seguir listam-se algumas características que podem contribuir para trabalhos futuros em relação ao desenvolvimento do sistema.

- Medição do ruído e a SNR no decorrer da coleta, com vistas a estabelecer um critério de nível de ruído que deve ser atingido antes de detectar as MASSR;
- Algoritmos de rejeição de artefatos *on-line* sob critérios estabelecidos pelo usuário;
- Estimulação automática de limiares auditivos com MASSR por meio de alteração automática da intensidade do estímulo;
- Interface gráfica tipo “audiograma” para representação dos limiares eletrofisiológicos;
- Estimulação com controle de intensidade independente, o qual permita reduzir a intensidade unicamente em uma das frequências que compõem um tom múltiplo bem como o tipo de tom aplicado em cada intensidade.
- Monitor de impedância eletrodo-pele no decorrer da coleta.
- Estimulação por tons tipo ruído, *chirp* e *tone-burst*.
- Ajuste e calibração das intensidades sonoras com possibilidade de gravação em disco dos fatores de ajuste.

4 DETECÇÃO DA RESPOSTA AUDITIVA EM REGIME PERMANENTE A TOM COM MODULANTE EXPONENCIAL UTILIZANDO MÚLTIPLAS DERIVAÇÕES DE EEG

O sistema de estimulação e aquisição das ASSR descrito no capítulo 3 será aplicado neste experimento. A interface de monitoramento (Seção 3.1.1) foi utilizada para verificação da qualidade do EEG registrado e para observar os resultados de detecção “on-line”. Não entanto, os dados apresentados no presente capítulo referem-se à análise off-line dos sinais do EEG.

4.1 METODOLOGIA

Casuística

Foram registrados sinais de EEG de 29 voluntários (14 mulheres) –sendo 23 selecionados para elaboração dos resultados– com faixa etária entre 18 e 30 anos, sem histórico de patologias neurológicas ou auditivas verificadas por anamnese audiológica. Os sinais de EEG de 6 voluntários foram considerados com alta contaminação de artefatos (mais do 30% do sinal). Os voluntários foram selecionados dentre a população universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os experimentos tiveram aprovação do comitê de ética em pesquisa local (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), CAAE-40844414.3.0000.5257, e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Crítérios de Inclusão

Os voluntários realizaram os procedimentos de: anamnese otológica, otoscopia e audiometria tonal liminar no Laboratório de Exames Complementares de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) no Hospital Universitário Clemente Fraga Filho .

A anamnese obteve informações de idade, gênero, dados sobre a audição, antecedentes familiares de problemas otológicos, passado otológico e uso de

medicamentos ototóxicos. Foram incluídos na amostra os sujeitos que apresentassem respostas negativas na anamnese. A otoscopia visou detectar e excluir da amostra os voluntários portadores de corpos estranhos e rolhas de cera no Meato Acústico Externo (MAE), e de perfuração da membrana timpânica. Foi utilizado o otoscópio da marca *Welch Allyn*.

A Audiometria Tonal Liminar foi realizada em cabina acústica com níveis de pressão sonora em cada frequência de acordo com o nível máximo permissível de ruído ambiental (norma ANSI S3.-1991). O método para a determinação dos limiares tonais aéreos foi descendente (FROTA, 2003) nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz. Foram excluídos da amostra os indivíduos cujos limiares de audibilidade excederam 20 dB_{NA} para frequências entre 500 a 8000 Hz. Utilizou-se um audiômetro da marca Interacoustic, modelo CE 10 padrão ANSI-69 e fone TDH-39. Um registro de avaliação audiológica de cada voluntário foi preenchido. Os limiares obtidos em dB_{NA} por meio da audiometria tonal estão relacionados com a escala de dB_{SPL} de acordo com a norma ISO 389-2:1994 para fones de inserção, com correções de +6, +0, +3 e +6 dB para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, respectivamente.

Os sujeitos enquadrados no critério de normalidade auditiva foram incluídos na amostra do estudo e encaminhados para pesquisa da ASSR. Caso contrário, o voluntário foi encaminhado para avaliação médica, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. O tempo dos exames audiológicos foi em torno de 15 minutos.

4.1.1 Protocolo experimental da ASSR

O registro da ASSR foi realizado numa sala com ambiente silencioso no Laboratório de Processamento de Sinais (LAPIS) do Programa de Engenharia Biomédica PEB/COPPE/UFRJ. Os sujeitos foram orientados a permanecerem reclinados em uma cadeira confortável, relaxados e podendo dormir durante a coleta.

Estímulos AM e AM2

Aplicou-se um tom AM, o qual é considerado como referência de comparação do estudo, e um tom de amplitude modulada com envelope exponencial de ordem 2 (AM2), ambos gerados de acordo com a Equação 5 (seção 2.3.2).

O estímulo aplicado em cada orelha é um tom múltiplo composto de uma combinação linear de quatro tons modulados com frequências portadoras (f_p) nos valores de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz (afastadas por uma oitava). As frequências de modulação (f_m) associadas a cada portadora foram selecionadas entre 77 e 106 Hz (afastadas por mais de 1,3 Hz) segundo o critério de JOHN *et al.* (1998).

Todas as frequências de modulação foram corrigidas ($f_{m,c}$) para que trechos de 1,024 segundos contivessem um número inteiro de ciclos a fim de evitar o espalhamento espectral (LINS e PICTON, 1995; JOHN *et al.*, 1998; RANCE, 2008). Os valores são indicados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Frequência de estimulação para cada orelha (Hz).

| | Orelha Esquerda (OE) | | | | Orelha Direita (OD) | | | |
|-----------|----------------------|-------|-------|--------|---------------------|-------|-------|--------|
| f_p | 500 | 1000 | 2000 | 4000 | 500 | 1000 | 2000 | 4000 |
| f_m | 81 | 89 | 97 | 105 | 77 | 85 | 93 | 101 |
| $f_{m,c}$ | 81,05 | 88,87 | 96,68 | 105,47 | 77,15 | 84,96 | 92,77 | 100,56 |

Utilizou-se um índice de modulação $m = 1$ (100%), o expoente $N = 1$ para o tom AM, e $N = 2$ para o tom AM2 (Equação 5). A representação temporal e espectral dos tons múltiplos é apresentada na (Figura 4.1). Como esperado, observa-se a componente central em f_p e as $2N$ componentes laterais nas frequências $f_p \pm Nf_m$.

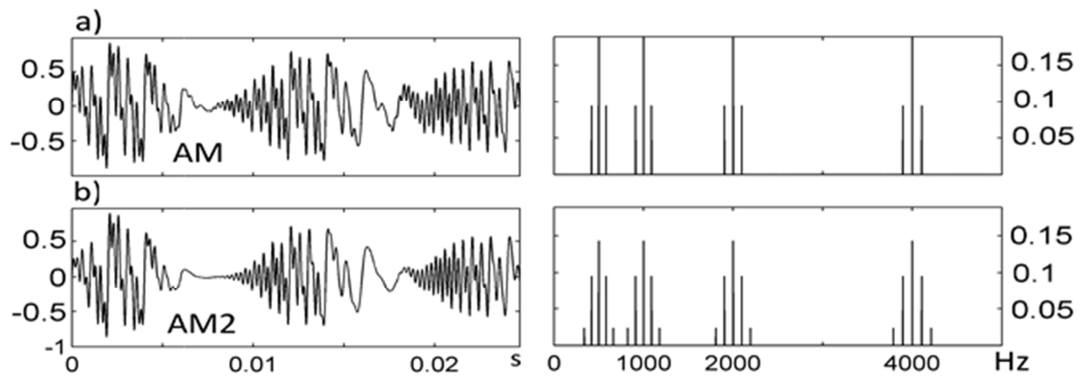


Figura 4.1: Tons múltiplos AM e AM2.

Estímulo múltiplo com portadoras $f_p = 500, 1000, 2000$ e 4000 Hz e modulantes de 81, 89, 97, 105 Hz ,respectivamente. a) Tom AM, b) Tom AM2.

Os dois tipos de tons (AM e AM2) foram aplicados aleatoriamente na sequência de 60, 45 e 30 dB_{SPL} com duração de 8 minutos em cada intensidade. As intensidades foram escolhidas com vistas a estudar o tempo necessário para detecção de respostas e a comparação de diferentes abordagens de processamento, e não para estimação de limiares auditivos. A calibração da intensidade sonora foi realizada em cada frequência utilizando a orelha artificial 4153 e o analisador de frequências 2250 ambos da *Brüel&Kjaer* (Figura 4.2) nas intensidades 60, 45 e 30 dB_{SPL}. Os estímulos foram aplicados com fones de inserção *E-A-RTONE™* 3A-10Ω.



Figura 4.2: Orelha artificial 4153 e o analisador de frequências 2250 da BRÜEL&KJÆR.

Registro do sinal de EEG

Sinais de EEG de oito derivações – limitadas pelo número máximo de entradas disponível do sistema de aquisição – foram registrados nas posições Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P4 conforme o sistema 10-20, com referência biauricular (*linked earlobe*) e o eletrodo de terra em Fpz (Figura 4.3). Utilizaram-se eletrodos de prata/cloreto de prata(Ag/AgCl), e a impedância eletrodo-pele manteve-se abaixo de 5kΩ. Os eletrodos foram posicionados utilizando uma touca e gel condutor viscoso.

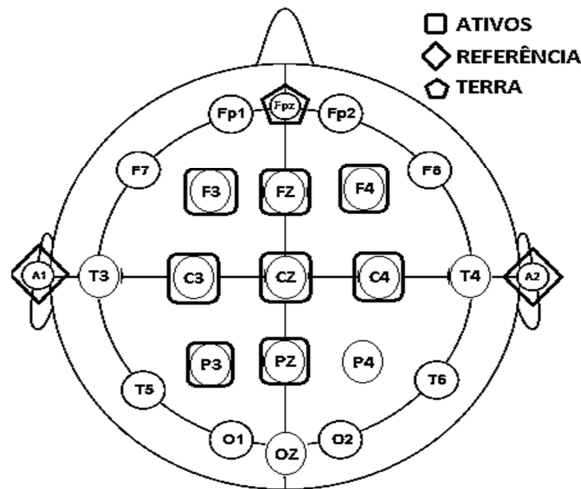


Figura 4.3: Posições dos eletrodos utilizadas nos experimentos.

Os locais de registro foram escolhidos de acordo com as recomendações descritas em 2.3.4, especialmente na região central, por apresentar maiores respostas para ASSR na faixa de 70-110 Hz. Diferentes locais para a referência têm sido aplicados em outros estudos (CONE-WESSON *et al.*, 2002b; CHOU *et al.*, 2012; LUIZ *et al.*, 2014).

4.1.2 Pré-processamento dos sinais de EEG

Os sinais de EEG foram adquiridos com frequência de amostragem de 2000 Hz e janelados em trechos (*epochs*) de 1,024 s. O módulo de aquisição de sinais não aplica filtros analógicos de entrada; assim, os sinais registrados são limitados unicamente por um filtro do próprio hardware ADS1299 com frequência de corte correspondente a 500 Hz. Foi aplicada filtragem digital passa-faixa entre 65 e 125 Hz e filtragem “*notch*” nas frequências de 60 e 120 Hz para eliminar o ruído da rede elétrica. O sistema de aquisição foi configurado em resolução de 0,0223 $\mu\text{V/bit}$ (ganho $G=12$ para 24 bits de dados).

Ruído e Rejeição de Artefatos

No sinal de EEG, a influência de processos fisiológicos de origem não-cerebral (movimentos, deglutição, piscada de olho, nível de vigília) e processos extrafisiológicos (ambiente, equipamento, eletrodos) que produzem ruído elétrico, dificultam a detecção

da ASSR. Neste estudo foi aplicado um critério de rejeição de trechos ruidosos, considerados quando 1% das amostras do trecho ultrapassou um limiar de rejeição de $\pm 15\mu\text{V}$ e, conseqüentemente, este foi retirado da análise. A identificação de um trecho ruidoso em uma derivação levou à rejeição do mesmo trecho temporal em todos os canais gravados. Limiares entre $\pm 10\mu\text{V}$ e $\pm 50\mu\text{V}$ têm sido utilizados em outros estudos (VAN DUN *et al.*, 2007a; SANTOS, 2012; JOHN e PICTON, 2000).

Os trechos do sinal de EEG sincronizados com o estímulo auditivo foram organizados em varreduras (*sweeps*) formadas por um conjunto de T trechos. As varreduras foram transformadas para o domínio da frequência utilizando a Transformada Discreta de Fourier (*DFT - Discrete Fourier Transform*).

4.1.3 Parâmetros de análise das MASSR

O desempenho do tom AM2 e a análise de múltiplas derivações de EEG com a MMSC na identificação da ASSR foi avaliado por diferentes parâmetros. Utilizou-se a amplitude das repostas MASSR, a taxa de detecção (TD ou sensibilidade), a Taxa de Falsas Detecções (TFD), a área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ou AUC (*Area Under the Curve*) e o tempo de detecção das repostas.

A amplitude das MASSR foi obtida formando varreduras de 16,384s ($T= 16$ trechos de sinal de EEG) e obtendo-se a DFT da média coerente. Isto oferece uma resolução espectral de 0,06 Hz a qual pode garantir que as componentes das repostas, não sejam fortemente influenciadas pelas componentes vizinhas (RANCE, 2008).

No cálculo da MSC e MMSC, a varredura foi composta de $T = 5$ trechos (5,12 s). Esta configuração de varredura foi aplicada em outros estudos de detecção ASSR com MSC (ROMÃO, 2009; ZANOTELLI, 2011). A cada varredura, a MSC e MMSC foram estimadas com o número total de varreduras e o valor crítico atualizado para o nível de significância de $\alpha = 5\%$.

Considerou-se como “resposta presente” o instante no qual o valor da MSC e MMSC – em cada frequência de modulação – ultrapassou o valor crítico por 3 varreduras consecutivas. Este número de varreduras foi adotado com vistas a garantir

uma taxa de falsos positivos abaixo de 5% (VAN DUN *et al.*, 2007b; RANCE, 2008; ZANOTELLI, 2011).

A taxa de detecção (TD) foi determinada pelas respostas presentes no conjunto das respostas esperadas (8 componentes das frequências de modulação). Uma vez que os voluntários apresentaram audiometria com limiares comportamentais menores a 20 dB_{NA}, pressupõe-se que as MASSR deveriam ser identificadas em todas as intensidades utilizadas no presente trabalho (estimulação mínima dB_{NA} = 30 dB_{SPL} - 6dB_{MCorreção FoneMáxima}).

$$TD = \frac{\text{Número de Respostas Detectadas nos bins do espectro com estimulação}}{8}$$

A taxa de falsa detecção (TFD), considerada como uma estimativa dos falsos positivos na detecção, calcula o desempenho do detector para identificar apenas as respostas esperadas. Foi calculada nas 249 componentes espectrais onde não houve estimulação (respostas não esperada) na faixa do espectro entre 65 a 115 Hz.

$$TFD = \frac{\text{Número de Respostas Detectadas nos bins do espectro sem estimulação}}{249}$$

A Curva ROC (*Receiver operating characteristics*) foi utilizada para medir o desempenho do detector através da TD e TFD, sendo calculada ao fazer variar um valor crítico de detecção entre 0 e 1 (KAY, 1998). A área sob a curva ROC (AUC) foi obtida por integração numérica utilizando a regra dos trapézios (HANLEY e MCNEIL, 1982), este parâmetro, foi adotado unicamente para a comparação do desempenho dos tons AM e AM2 com a MSC.

Caso, nos 8 min de estimulação em cada intensidade, não seja identificada resposta, considerou-se como “resposta ausente”. Este critério é adotado em diversos protocolos experimentais (LUTS e WOUTERS, 2004; STÜRZEBECKER *et al.*, 2006; RANCE, 2008; RODRIGUES e LEWIS, 2014). Em todos os casos, a taxa de falsas detecções (TFD) foi monitorada.

O tempo de detecção foi calculado utilizando unicamente os casos nos quais existiu ocorrência de detecção tanto para AM quanto para AM2. Foram calculados dois valores de tempo, o tempo médio para detecção de uma resposta ASSR (médias dos tempos de todas as respostas), e o tempo de detecção da última resposta detectada (estimativa do tempo de duração do teste em cada intensidade).

4.1.4 Procedimento de análise

Primeiramente, comparou-se o desempenho do tom AM2 em relação ao tom AM, por meio dos parâmetros de amplitudes das MASSR e o desempenho da MSC. Com base no resultado destes parâmetros, realizou-se uma ordenação (ranking) das derivações a serem utilizadas na MMSC.

Em uma segunda etapa, considerando unicamente o tom AM2, comparou-se o desempenho da MMSC utilizando três estratégias de seleção de derivações:

- (a) geraram-se 7 conjuntos de derivações com número crescente de eletrodos (2 até 8 derivações) com base no ranking determinado na etapa anterior;
- (b) considerando os resultados da primeira estratégia, adotaram-se estratégias de seleção de canais que consideraram que a estimativa da MMSC pressupõe o EEG espontâneo (ruído de fundo) como sendo independente entre as derivações, característica que poderia não estar sendo satisfeita na primeira estratégia. Assim, formou-se grupos de 2 ou 3 derivações, sendo uma delas a de melhor desempenho e a(s) outra(s), seja afastada(s) da primeira de modo a reduzir a correlação do EEG espontâneo inter-eletrodo, seja por um desempenho inferior no ranking de canais;
- (c) utilizando as duas derivações com melhor desempenho realizou-se um deslocamento circular de uma varredura (5 trechos) em uma das derivações, conforme mostra a Figura 4.4. Este deslocamento procura descorrelacionar as varreduras temporais inter-canal prévio ao processamento pela MMSC. Uma vez que, “idealmente”, todas as varreduras apresentam uma

contribuição semelhante para a detecção da resposta ASSR, o deslocamento é considerado como uma reorganização nas varreduras.

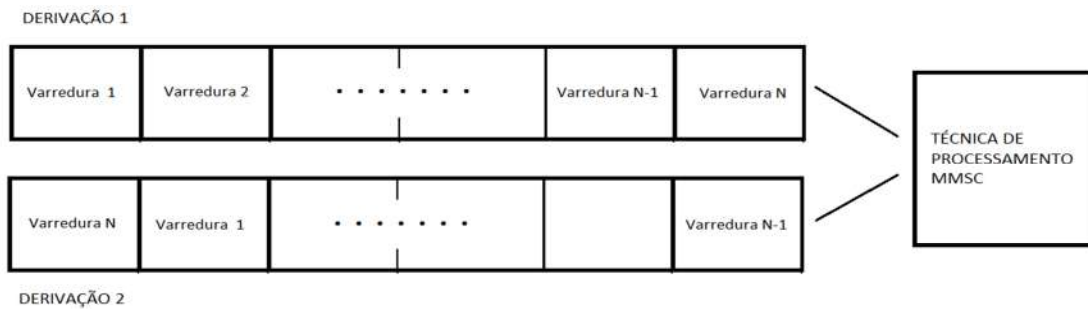


Figura 4.4: Estratégia de deslocamento de uma varredura (“shift”) para processamento pela MMSC.

A comparação entre as diferentes estratégias de seleção de canais considerou um fator de desempenho temporal, calculado como a média da área sob a curva da TD (TD_{mt}) obtida desde 12 até 80 varreduras (1 até 6,4 min). O início da análise em 12 varreduras foi adotado com o objetivo de facilitar a comparação, uma vez que, a estratégia que utilizou 8 canais na MMSC, somente fornecerá resposta após 11 varreduras avaliadas (8 da técnica de processamento + 3 do critério de detecção)

4.1.4.1 Análise Estatística

As amplitudes das MASSR obtidas pelos tons AM e AM2 foram comparadas por meio do teste pareado não paramétrico de Wilcoxon, enquanto que os tempos de detecção, utilizando o teste t para amostras pareadas. Os testes foram escolhidos após aplicação do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A análise destes parâmetros considerou os dados das oito frequências de modulação, separadamente por derivação e intensidade de estimulação.

A diferença estatística entre as amplitudes das ASSR nas 8 derivações foi inferida com o teste de Friedman. Caso o teste acuse diferença significativa ($p < 0,05$), realizou-se a comparação múltipla com a correção de Tukey-Kramer. Procedimento similar foi aplicado para a comparação das curvas da taxa de detecção temporal entre as estratégias de seleção de derivações para a MMSC.

Todos os testes utilizaram um nível de significância de 5%.

4.2 RESULTADOS

Na etapa de pré-processamento dos sinais de EEG realizou-se a remoção dos trechos ruidosos ou com influência de artefatos. A Figura 4.5 apresenta 4 trechos consecutivos de sinal pré-processados ($4 * 2048$ amostras). Neste exemplo, um trecho do sinal foi identificado como artefato dado que ultrapassou o limiar estabelecido em mais de 1% das amostras, e, posteriormente, foi retirado do sinal. O trecho seguinte foi concatenado no seu lugar.

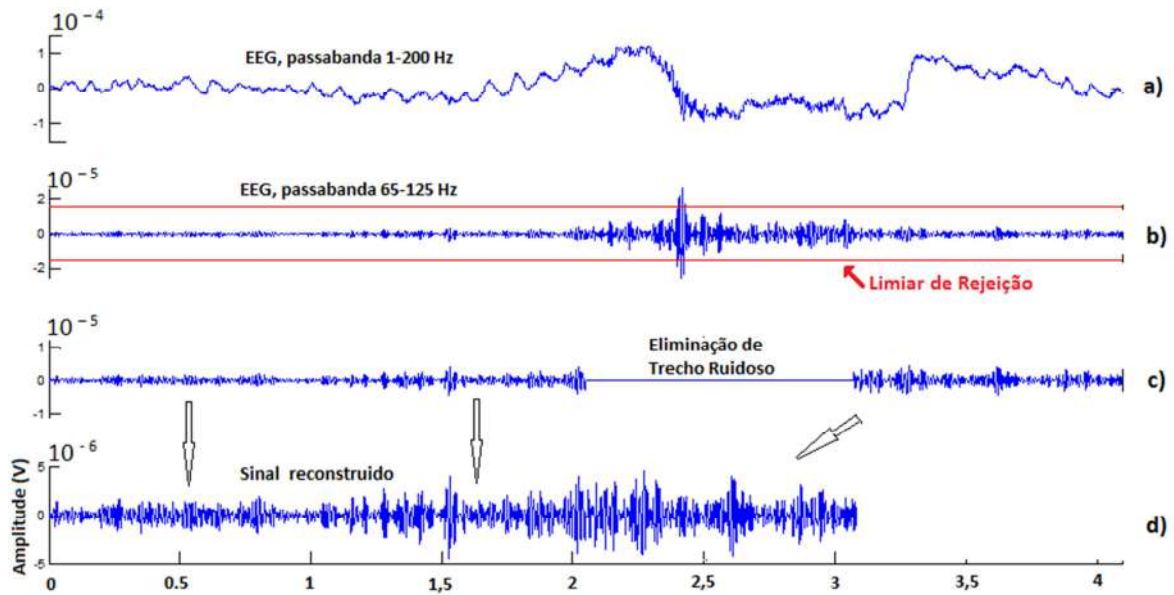


Figura 4.5: Exemplo de pré-processamento do sinal EEG.

- a) 4 trechos de EEG após filtragem *notch* e passa-faixa entre 1-200 Hz; b) filtragem passa-faixa modificada para a faixa de interesse MASSR 65-125 Hz e limiar de rejeição; c) eliminação de trecho ruído; d) concatenação dos trechos úteis.

A taxa de rejeição de trechos média foi calculada para cada intensidade de estimulação, considerando a duração total da coleta de 8 min (469 trechos). A maior média de taxa de rejeição foi de 13% na intensidade de 60 dB_{SPL} (Tabela 4.2). Foram excluídos da análise os dados dos voluntários que apresentaram taxa de rejeição maior que 30%. Restando para análise dados de 23 voluntários.

Tabela 4.2: Taxa de rejeição média.

| | 30 dB _{SPL} | 45 dB _{SPL} | 60 dB _{SPL} |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|
| AM | 5,6% | 4,9% | 10,6% |
| AM2 | 6,1% | 7,2% | 13,0% |

4.2.1 Amplitude das MASSR

Na Figura 4.6, apresenta-se um exemplo do espectro de amplitude nas 8 derivações de EEG de um voluntário. As respostas em Pz e P3 apresentam as menores amplitudes, enquanto que maiores amplitudes aparecem nas derivações Cz, Fz, F4 e C4, para este caso particular.

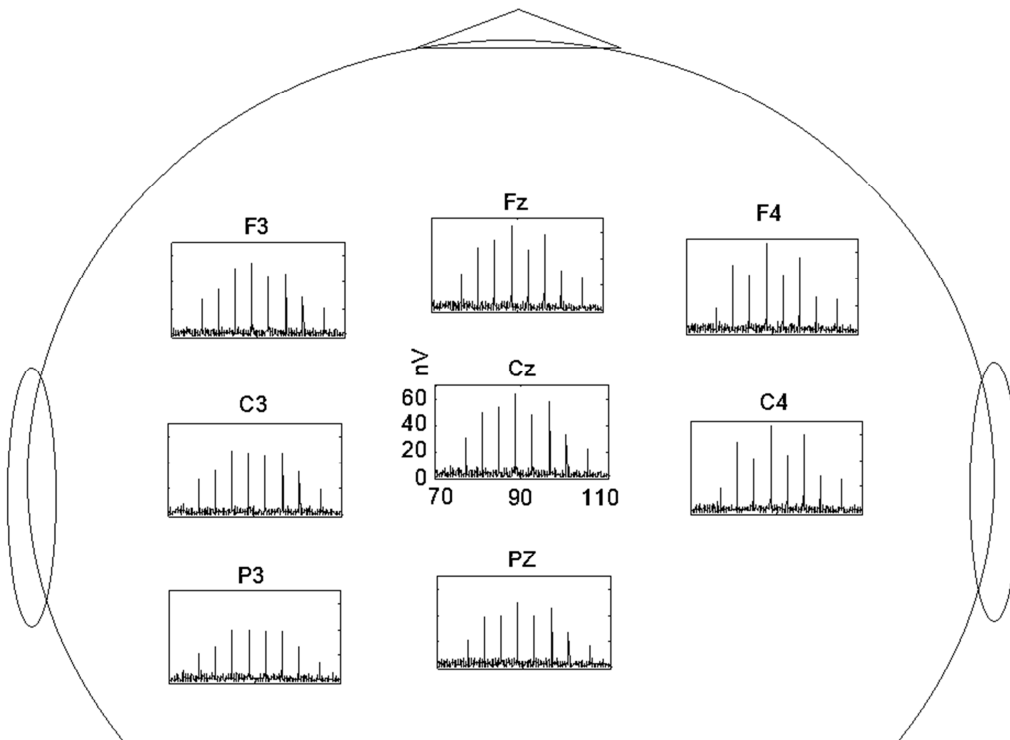


Figura 4.6: Espectro de amplitude de um voluntário em todas as derivações. Estimulação AM2, 60 dB_{SPL}, 64 varreduras (janelas) de EEG de 16,384s.

A média das amplitudes MASSR foi calculada por intensidade de estimulação e tipo de tom aplicado, utilizando as primeiras 64 varreduras do sinal. A Figura 4.7 apresenta os espectros médios de todos os voluntários na derivação Cz. Os valores de amplitude para todas as derivações são apresentadas na Tabela 4.3. Observa-se que as amplitudes evocadas pelo tom AM2 são significativamente maiores que as do AM. Esta diferença foi maior nas intensidades de 45 e 60 dB_{SPL}. Na intensidade de 30 dB_{SPL}, pequenos acréscimos na amplitude da resposta foram observados e, diferenças significativas não foram identificadas em todas as derivações.

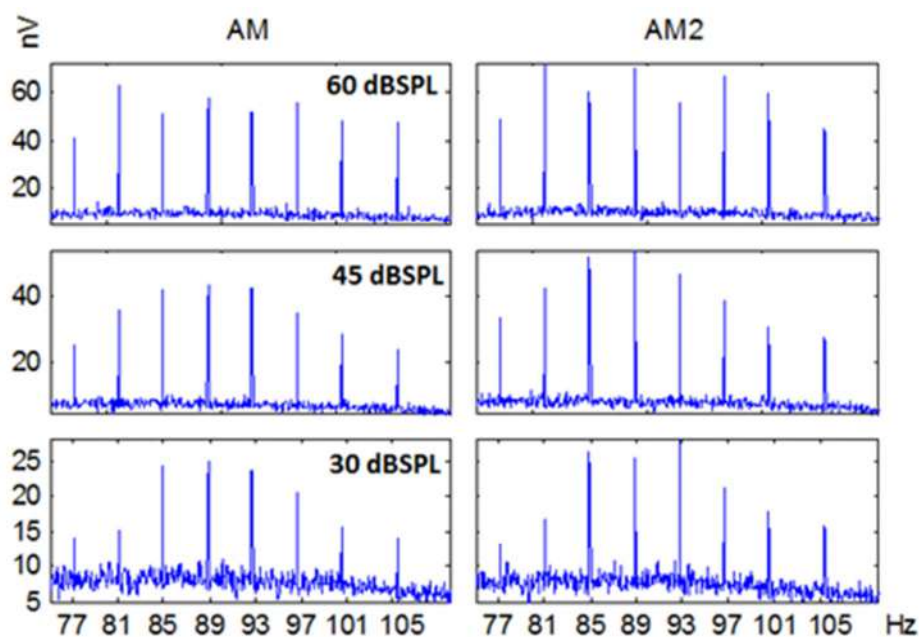


Figura 4.7: Média do espectro de amplitude no grupo de análise (23 voluntários).
Derivação Cz, 64 varreduras do sinal.

Tabela 4.3: Amplitudes médias das MASSR (nV) por derivação.

* Diferença significativa $p < 0.05$ para o teste de Wilcoxon.

| Derivação | 30 dB SPL | | 45 dB SPL | | 60 dB SPL | |
|-----------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | AM | AM2 | AM | AM2 | AM | AM2 |
| Cz | 19,0 | 20,7* | 34,3 | 40,6* | 51,8 | 59,7* |
| Fz | 19,0 | 20,3 | 33,7 | 40,0* | 51,6 | 59,9* |
| F3 | 18,9 | 20,1 | 31,6 | 37,4* | 49,1 | 55,9* |
| F4 | 18,8 | 19,7 | 32,2 | 38,6* | 49,3 | 57,3* |
| C3 | 17,2 | 19,8* | 30,6 | 36,4* | 47,9 | 53,3* |
| C4 | 17,7 | 19,5* | 31,2 | 36,8* | 46,7 | 54,0* |
| Pz | 15,6 | 17,3* | 27,5 | 32,2* | 41,9 | 47,8* |
| P3 | 14,6 | 16,3* | 25,2 | 29,4* | 39,5 | 44,4* |

Incrementos percentuais nas amplitudes MASSR por efeito do tom AM2, e para cada intensidade de estimulação, são apresentados na Figura 4.8. Observa-se que, de forma geral, o tom AM2 gerou um incremento na amplitude das respostas evocadas de 17%, 19% e 9% para 60, 45 e 30 dB_{SPL} respectivamente.

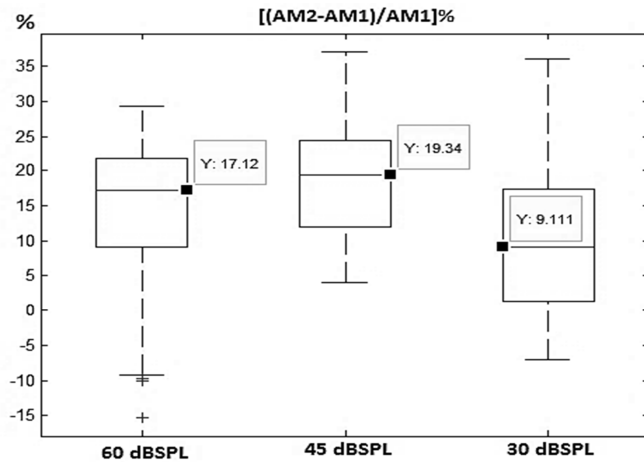


Figura 4.8: Incrementos percentuais na amplitude das MASSR por efeito do tom AM2.

Uma análise comparativa das amplitudes MASSR nas derivações – independente do tipo de tom – por meio do Teste de Friedman identificou diferença significativa ($p < 0,05$) entre as amplitudes nas diferentes derivações de EEG. A Figura 4.9 apresenta a comparação múltipla dos ranks resultantes do teste de Friedman utilizando a correção de Tukey-Kramer. As derivações Cz e Fz apresentam diferenças significativas quando comparadas a Pz e P3. As derivações F3, F4, C3, C4 não apresentaram diferenças significativas entre elas e somente F4 pode ser considerada estatisticamente diferente de Pz e P3.

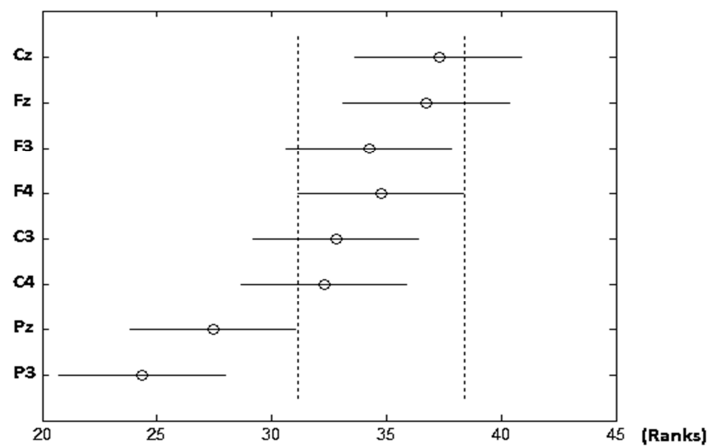


Figura 4.9: Ranks correspondentes às amplitudes MASSR nas 8 derivações de EEG.

4.2.2 Detecção com MSC

As estimativas da MSC foram calculadas nas oito derivações de EEG. A Figura 4.10 apresenta uma comparação entre as estimativas da MSC de um voluntário

para AM e AM2, em 80 varreduras de sinal de EEG, derivação Cz e intensidades de 45 e 30 dB_{SPL}. Também apresenta-se o valor crítico correspondente a 80 varreduras.

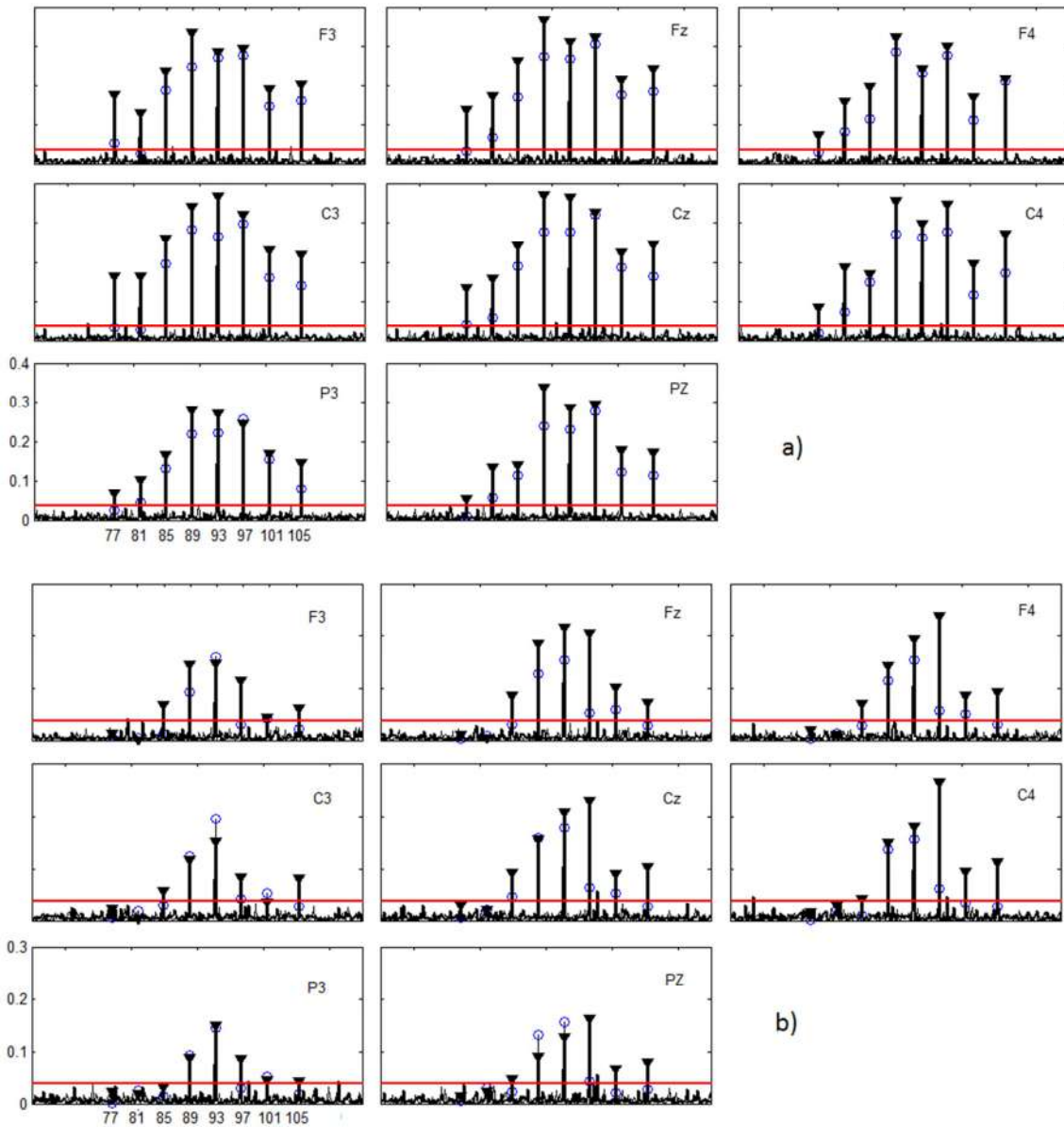


Figura 4.10: Estimativa da MSC para AM2 (▼) e AM (○) para 80 varreduras processadas. a) 45 dB_{SPL} b) 30 dB_{SPL}. O valor crítico para $\alpha=5\%$ é traçado horizontalmente.

Na Figura 4.10a (45 dB_{SPL}), podem-se observar altos valores da MSC em relação ao valor crítico na maioria das frequências de modulação (f_m), o que leva a uma detecção eficaz das MASSR para os dois tipos de tons. No entanto, nas f_m 's de 77 (500 Hz OD) e 81 Hz (500 Hz OE) para AM, as respostas são detectadas somente em algumas derivações, enquanto que, para AM2, a detecção foi positiva em todas as derivações. Também observou-se que, de modo geral, as estimativas para AM2 foram maiores às de AM.

Na Figura 4.10b (30 dB_{SPL}), pode-se observar que, de modo geral, os maiores valores das estimativas em relação ao limiar crítico, estão nas modulantes de 85, 89, 93, 97 Hz, correspondentes às portadoras de 1000 Hz e 2000 Hz nas duas orelhas. As modulantes de 77 e 81 Hz ($f_p = 500$ Hz) são escassamente detectadas para todas as derivações, independente do tipo de tom utilizado, enquanto que as modulantes de 101 e 105 Hz ($f_p = 4000$ Hz) são, em sua maioria, detectadas com AM2, mostrando vantagem sobre AM, neste caso.

A taxa de detecção média (sensibilidade - TD) para $\alpha = 5\%$ obtida com a MSC, na totalidade de trechos úteis em cada voluntário, é apresentada na Figura 4.11 por intensidade de estimulação e frequência portadora. Estes dados correspondem à derivação Cz, que apresentou as maiores amplitudes da MASSR.

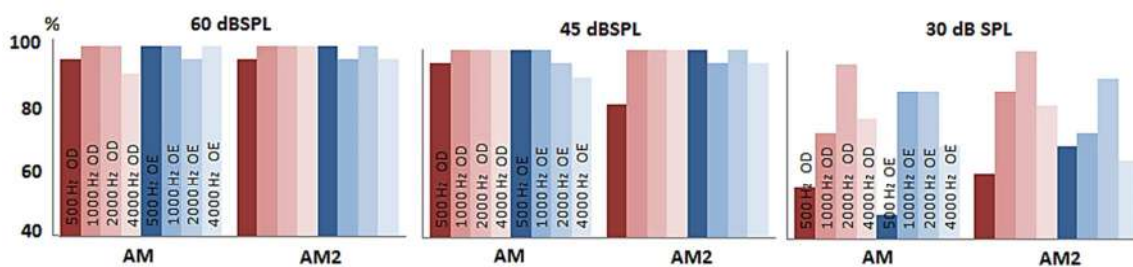


Figura 4.11: Sensibilidade média no final da gravação para AM e AM2 para $\alpha = 5\%$.

Na intensidade de 30 dB_{SPL} foi obtida uma sensibilidade média de 74% para AM e 79% para AM2; esta melhora de aproximadamente 5% mantém-se em todas as derivações. Os maiores acréscimos aconteceram na frequência de 500 Hz com aproximadamente 13%. Para 60 e 45 dB_{SPL}, foi encontrada uma sensibilidade de 98%, sem maiores diferenças entre AM e AM2. Em 45 dB_{SPL}, observou-se uma pequena redução na TD na frequência de 4000 Hz para AM e na frequência de 500 Hz para AM2. As maiores taxas de detecção acontecem nas derivações Cz e Fz.

Na Figura 4.12, apresenta-se ao longo do tempo a TD e a taxa de falsas detecções (TFD) médias (todos os voluntários), conforme são adicionadas varreduras à estimativa da MSC. Foram utilizadas como exemplo as derivações Cz e Fz. Para as duas derivações, observaram-se incrementos significativos na TD no decorrer da coleta,

principalmente em 30 e 45 dB_{SPL}. Na intensidade de 60 dB_{SPL}, não foram identificadas melhoras na detecção das ASSR entre AM e AM2.

Observou-se que, no decorrer da coleta, a TFD manteve-se em torno de 5% quando utilizado o limiar crítico da Equação 10. Um pequeno acréscimo da TFD foi observado para a intensidade de 60 dB_{SPL} nas varreduras finais.

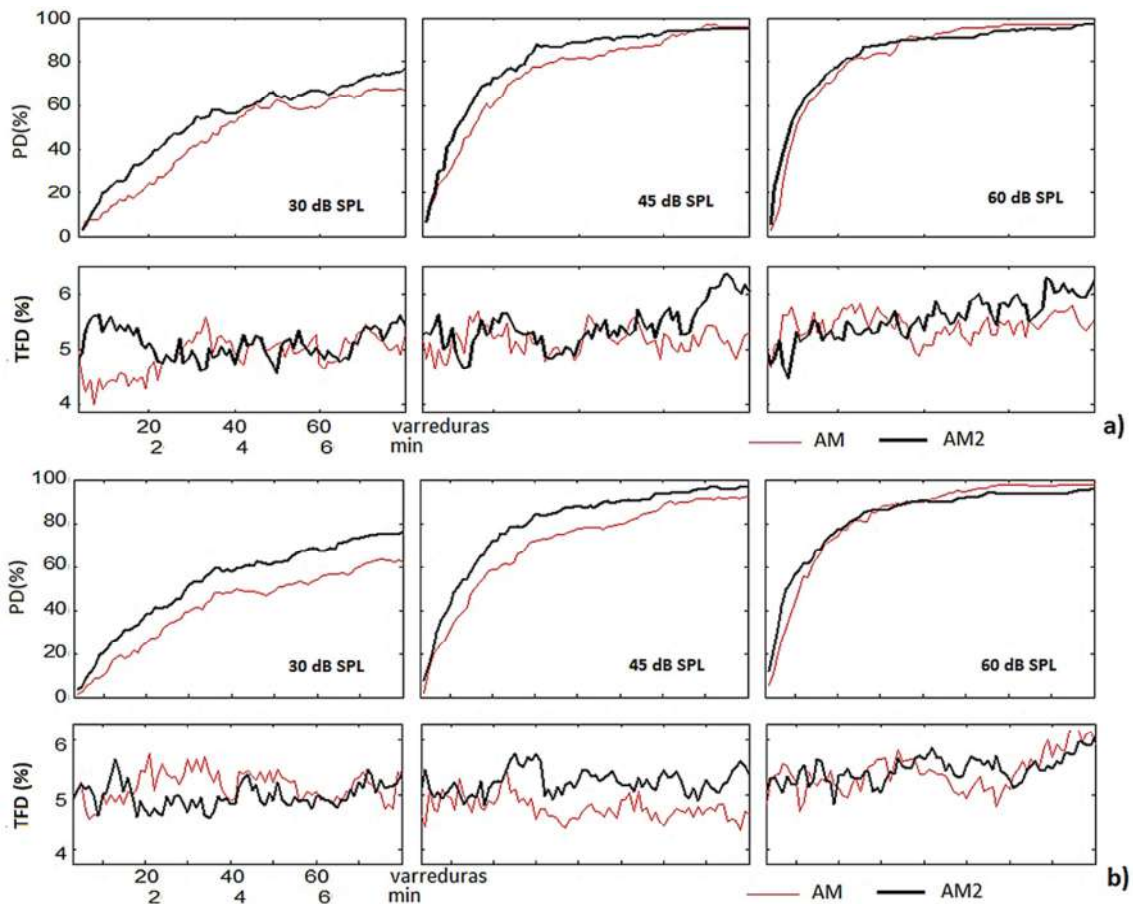


Figura 4.12: TD (%) e TFD(%) com MSC ao longo de tempo para tons AM e AM2 80 varreduras ou 6,8 min, $\alpha = 5\%$. a) Derivação Cz b) Derivação Fz.

A Figura 4.13 apresenta o cálculo da AUC média, conforme as varreduras são acrescentadas na estimativa da MSC. Para 60 dB_{SPL}, a AUC não apresenta diferença entre os dois tons. Na intensidade de 45 dB_{SPL}, observa-se que o valor da AUC no tom AM2 é superior ao da AM, e especialmente nos primeiros minutos de gravação. Na intensidade de 30 dB_{SPL}, observa-se que a AUC utilizando o tom AM2 é maior à obtida com tom AM em todo o trecho avaliado.

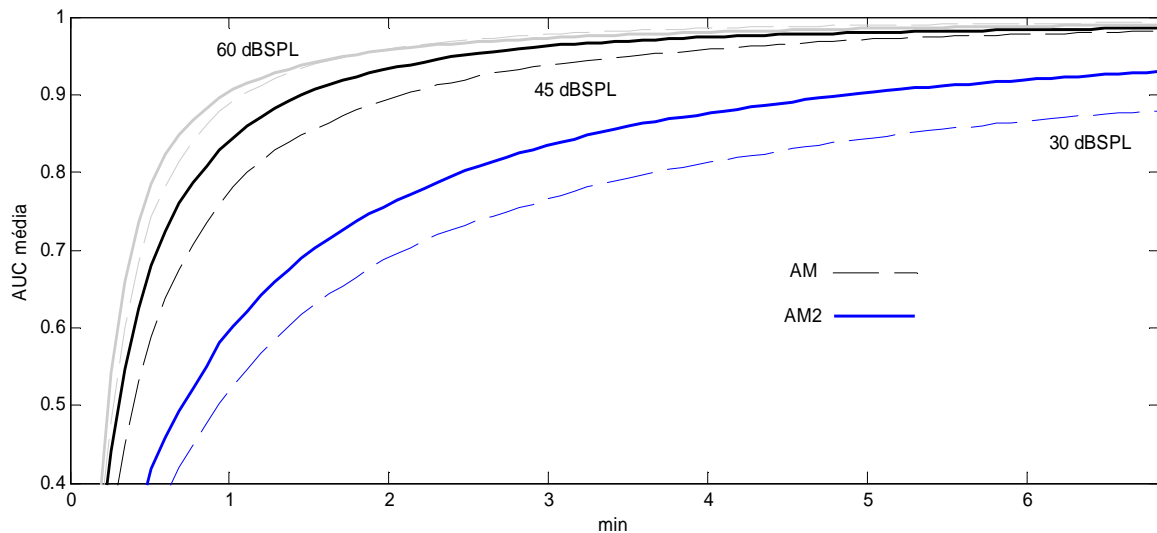


Figura 4.13: AUC nas primeiras 80 varreduras de sinal de EEG.

O indicador para comparar as diferentes AUC's nas primeiras 80 varreduras de gravação foi adotado como sendo a AUC média temporal (AUC_{mt}); por meio deste fator, identificaram-se os melhores canais para detecção das MASSR. A tabela 4.4 apresenta a AUC_{mt} para os dois tons, juntamente com ranks associados a cada canal.

Tabela 4.4: AUC_{mt} de 1 até 80 varreduras

O índice no lado superior direito corresponde ao *rank* associado à derivação (rank maior corresponde a maior AUC média)

| | 30dB _{SPL} | | 45dB _{SPL} | | 60dB _{SPL} | |
|-----------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | AM | AM2 | AM | AM2 | AM | AM2 |
| Cz | 0,72 ⁸ | 0,78 ⁸ | 0,88 ⁸ | 0,91 ⁸ | 0,93 ⁸ | 0,94 ⁸ |
| Fz | 0,70 ⁷ | 0,76 ⁷ | 0,87 ⁷ | 0,90 ⁷ | 0,93 ⁷ | 0,93 ⁷ |
| F3 | 0,66 ⁴ | 0,71 ³ | 0,82 ² | 0,86 ³ | 0,89 ² | 0,90 ³ |
| F4 | 0,66 ³ | 0,72 ⁵ | 0,83 ³ | 0,86 ⁴ | 0,90 ⁵ | 0,90 ⁴ |
| C3 | 0,69 ⁶ | 0,73 ⁶ | 0,83 ⁴ | 0,85 ¹ | 0,91 ⁶ | 0,90 ⁵ |
| C4 | 0,67 ⁵ | 0,70 ² | 0,84 ⁵ | 0,87 ⁵ | 0,89 ⁴ | 0,89 ¹ |
| Pz | 0,66 ² | 0,72 ⁴ | 0,84 ⁶ | 0,88 ⁶ | 0,89 ³ | 0,91 ⁶ |
| P3 | 0,66 ¹ | 0,70 ¹ | 0,81 ¹ | 0,86 ² | 0,88 ¹ | 0,90 ² |

Utilizando o teste de Friedman e, considerando todas as intensidades de estimulação e os dois tons, verificou-se que a AUC_{mt} apresenta valores significativamente maiores

nas derivações Cz e Fz, sendo que as derivações que apresentaram valores significativamente menores foram F3 e P3.

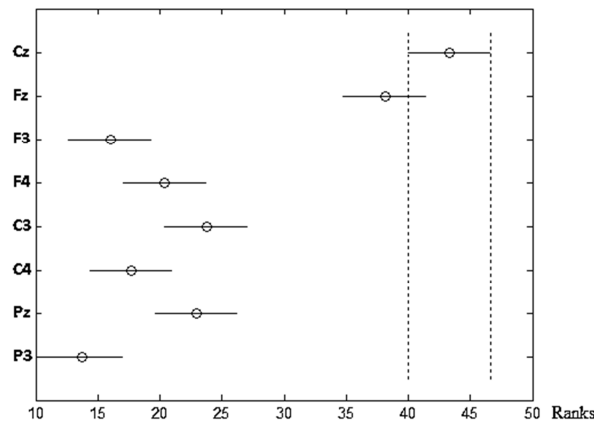


Figura 4.14: Comparação múltipla (correção de Tukey-Kramer) da AUC_{mt} nas 8 derivações de EEG.

O tempo médio de detecção de uma resposta ASSR, para os dois tons aplicados e em todas as intensidades de estimulação, foi comparado utilizando o teste de Wilcoxon e os resultados apresentados na Tabela 4.5. Redução significativa ($p < 0,05$) no tempo de detecção com tom AM2 foi verificada principalmente nas intensidades de 45 e 30 dB_{SPL} , exceto para C4 e F4. Em 60 dB_{SPL} , não foram identificadas reduções significativas do tempo. Observa-se que conforme a intensidade de estimulação aumenta, o tempo de detecção diminui, como esperado. Os tempos apresentados foram utilizados para contribuir com o “ranking” das derivações.

Tabela 4.5: Tempo de detecção ($\mu \pm \sigma$ min) de uma resposta ASSR.

* Diferença significativa $p < 0.05$ para o teste t

| | 30 dB_{SPL} | | 45 dB_{SPL} | | 60 dB_{SPL} | |
|-----------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| | AM | AM2 | AM | AM2 | AM | AM2 |
| <i>Cz</i> | 2,8 \pm 0,4 | *2,5 \pm 0,5 | 1,9 \pm 0,3 | *1,6 \pm 0,2 | 1,5 \pm 0,1 | 1,5 \pm 0,2 |
| <i>Fz</i> | 2,8 \pm 0,2 | *2,3 \pm 0,4 | 2,1 \pm 0,4 | *1,7 \pm 0,3 | 1,5 \pm 0,1 | 1,5 \pm 0,3 |
| <i>F3</i> | 3,0 \pm 0,7 | *2,6 \pm 0,5 | 2,4 \pm 0,4 | *2,0 \pm 0,3 | 1,9 \pm 0,3 | 1,8 \pm 0,3 |
| <i>F4</i> | 2,9 \pm 0,3 | 2,5 \pm 0,5 | 2,3 \pm 0,4 | *1,9 \pm 0,3 | 1,9 \pm 0,3 | 1,7 \pm 0,3 |
| <i>C3</i> | 2,9 \pm 0,3 | *2,4 \pm 0,3 | 2,3 \pm 0,3 | *1,8 \pm 0,3 | 1,8 \pm 0,3 | 2,0 \pm 0,3 |
| <i>C4</i> | 2,9 \pm 0,5 | 2,6 \pm 0,3 | 2,0 \pm 0,4 | 2,0 \pm 0,2 | 2,0 \pm 0,3 | 1,8 \pm 0,3 |
| <i>Pz</i> | 3,3 \pm 0,7 | *2,5 \pm 0,4 | 2,3 \pm 0,2 | *1,9 \pm 0,2 | 1,9 \pm 0,3 | 1,7 \pm 0,3 |
| <i>P3</i> | 3,3 \pm 0,6 | *2,7 \pm 0,5 | 2,3 \pm 0,3 | *1,9 \pm 0,3 | 2,0 \pm 0,4 | 1,9 \pm 0,3 |

Ademais, o tempo médio de detecção da última resposta detectada, por intensidade de estimulação e derivação registrada, é apresentado na Tabela 4.6. Observam-se tempos menores com o tom AM2 nas intensidades de 45 e 30 dB_{SPL}, porém a diferença não apresentou significância estatística na comparação pelo teste de Wilcoxon. Em 60 dB_{SPL}, não foram observadas maiores diferenças de tempo.

Tabela 4.6 Tempo estimado ($\mu \pm \sigma$) para detecção das MASSR (min).

* Diferença significativa $p < 0.05$ para o teste t

| | 30dB _{SPL} | | 45dB _{SPL} | | 60dB _{SPL} | |
|-----------|---------------------|-----------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| | AM | AM2 | AM | AM2 | AM | AM2 |
| <i>Cz</i> | 4,8 ±1,7 | 4,6 ±1,9 | 4,2 ±1,6 | 3,5 ±1,4 | 3,0 ±1,2 | 3,2 ±1,9 |
| <i>Fz</i> | 5,0 ±1,7 | 4,6 ±1,9 | 4,4 ±1,8 | 3,7 ±1,6 | 3,0 ±1,4 | 3,3 ±1,8 |
| <i>F3</i> | 5,0 ±1,9 | 4,7 ±1,6 | 4,7 ±1,7 | 4,2 ±2,1 | 3,7 ±1,8 | 3,4 ±1,7 |
| <i>F4</i> | 5,2 ±1,8 | 4,6 ±1,9 | 4,7 ±1,6 | 3,9 ±2,0 | 3,8 ±1,7 | 3,7 ±2,1 |
| <i>C3</i> | 4,7 ±1,5 | 4,3 ±1,6 | 4,4 ±1,8 | 4,0 ±2,0 | 3,6 ±1,3 | 3,6 ±2,2 |
| <i>C4</i> | 5,0 ±1,8 | 4,7 ±2,0 | 4,2 ±1,8 | 4,2 ±1,9 | 4,1 ±1,9 | 3,4 ±1,9 |
| <i>Pz</i> | 5,2 ±1,8 | *4,2 ±2,0 | 4,8 ±1,9 | 4,1 ±1,6 | 3,9 ±1,6 | 3,6 ±1,8 |
| <i>P3</i> | 5,2 ±1,6 | 4,4 ±1,9 | 4,4 ±1,8 | 3,8 ±1,5 | 4,2 ±1,8 | 3,8 ±1,9 |

Um “ranking” total de desempenho das derivações foi obtido somando os “ranks” das diferentes etapas de avaliação (Tabela 4.7). As derivações Cz e Fz apresentaram o maior “rank”, 23 e 22, respectivamente, e P3 foi o de menor “rank” (3). Este resultado foi utilizado na seleção das derivações para a técnica MMSC.

Tabela 4.7: “Rank” associados às derivações EEG nas etapas de avaliação e o “rank” total

| | Media AUC | Amplitude MASSR | Tempo Detecção | Total |
|-----------|-----------|-----------------|----------------|-------------------|
| <i>Cz</i> | 8 | 8 | 7 | 23 → Maior |
| <i>Fz</i> | 7 | 7 | 8 | 22 |
| <i>F3</i> | 2 | 5 | 2 | 9 |
| <i>F4</i> | 4 | 6 | 3 | 13 |
| <i>C3</i> | 6 | 3 | 6 | 15 |
| <i>C4</i> | 3 | 4 | 5 | 12 |
| <i>Pz</i> | 5 | 2 | 4 | 11 |
| <i>P3</i> | 1 | 1 | 1 | 3 → Menor |

4.2.3 Detecção com MMSC

Dado que o tom AM2 apresentou melhor desempenho para detecção das MASSR, e particularmente na derivação Cz, este foi selecionado como referência de comparação na análise com MMSC. A Figura 4.15 apresenta os resultados de detecção com MMSC por meio da primeira estratégia de escolha de derivações, baseada no “ranking” de canais. A TD média (todos os voluntários) foi calculada conforme as varreduras são acrescentadas na estimativa da MMSC. Uma vez que as derivações com maior “ranking” foram Cz e Fz, elas compõem a base das combinações de canais utilizados, acrescentando uma nova derivação em cada novo grupo.

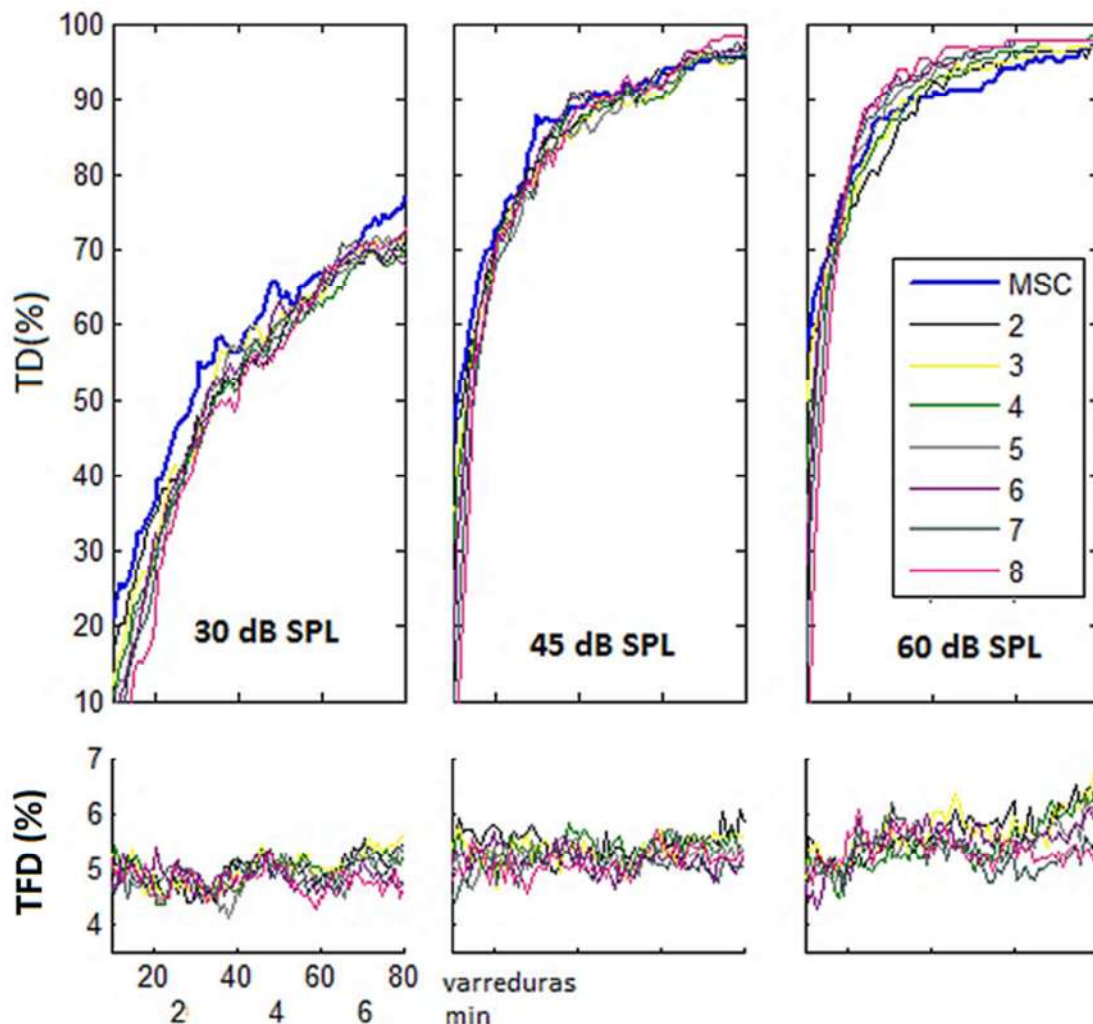


Figura 4.15: Superior: TD da MMSC (%), estratégia de canais ranqueados, tom AM2.

Traçado azul (grosso) é a referência, MSC, Cz, tom AM2. Inferior: Taxa de Falsas Detecções(TFD).

Os gráficos mostram que, de modo geral, o desempenho dos vários conjuntos de canais, foram similares em 45 dB_{SPL} e ligeiramente inferiores em 30 dB_{SPL} ao da MSC na derivação Cz. Nestas mesmas intensidades, a TD, a taxa de detecção temporal (TD_{mt}) e o tempo de detecção da última resposta (t_{med}) confirmaram que não houve melhora do desempenho na detecção (Tabela 4.8).

Tabela 4.8: TD_{mt} e t_{med} para MMSC, estratégia de canais ranqueados, tom AM2.

As células cinza indicam desempenho superior em relação a referência (MSC em Cz).

| Derivações | | 30 | | 45 | | 60 | |
|------------|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | TD _{mt} | t _{med} | TD _{mt} | t _{med} | TD _{mt} | t _{med} |
| MSC | (referência) Cz | 0,58 | 4,63 | 0,86 | 3,51 | 0,889 | 3,16 |
| MMSC | Cz / Fz | 0,54 | 4,78 | 0,85 | 3,80 | 0,886 | 3,18 |
| | Cz / Fz / C3 | 0,54 | 5,09 | 0,84 | 3,88 | 0,893 | 3,11 |
| | Cz / Fz / C3 / F4 | 0,52 | 4,93 | 0,84 | 3,90 | 0,894 | 3,04 |
| | Cz / Fz / C3 / F4 / C4 | 0,54 | 4,82 | 0,84 | 4,00 | 0,906 | 2,68 |
| | Cz / Fz / C3 / F4 / C4 / Pz | 0,53 | 4,50 | 0,86 | 3,65 | 0,915 | 2,63 |
| | Cz / Fz / C3 / F4 / C4 / Pz / F3 | 0,53 | 4,93 | 0,84 | 3,57 | 0,907 | 2,72 |
| | Cz / Fz / C3 / F4 / C4 / Pz / F3 / P3 | 0,51 | 4,95 | 0,84 | 3,68 | 0,907 | 2,58 |

Em 60 dB_{SPL}, a TD com MMSC apresentou aumento ao longo do tempo, especialmente na configuração de 6 derivações (Cz / Fz / C3 / F4 / C4 / Pz), apresentando o maior desempenho na TD_{mt} = 0,915 (Tabela 4.8). Nas configurações de 6 e 8 derivações, foram observados os menores tempos (t_{med}), com 2,63 e 2,58 min, respectivamente (Tabela 4.8). O traçado da TFD (Figura 4.15) evidencia a estabilidade do valor de 5% estabelecido no teste estatístico para todos os conjuntos de canais. Na maior intensidade de estimulação, nota-se uma pequena tendência de incremento na TFD.

Na segunda estratégia de seleção de canais (procura de canais com menor correlação do EEG espontâneo), foi utilizada uma das derivações de maior “ranking”, Cz ou Fz, para formar parte dos conjuntos de derivações, junto com Pz e P3. Estas últimas foram selecionadas por estar entre as de menor “ranking” na MSC, pelo que poderiam estar menos correlacionados com Cz ou Fz.

Em 60 dB_{SPL} (Figura 4.16, Tabela 4.9), obteve-se maior desempenho com o conjunto Cz/P3 com $TD_{mt} = 0,92$ e $t_{med} = 2,56$ min, que é superior ao melhor conjunto (Cz / Fz / C3 / F4 / C4 / Pz) da estratégia anterior. O mesmo conjunto obteve o melhor desempenho para 45 dB_{SPL} com $TD_{mt} = 0,89$ e $t_{med} = 3,14$ min.

Finalmente, em 30 dB_{SPL}, não se observaram maiores diferença entre ambas as estratégias. Adicionalmente, conjuntos formados por eletrodos sem ser os de maior e menor “ranking”, C3/C4 e F3/F4, mostraram pior desempenho. A TFD também manteve-se em torno do 5%, com uma pequena tendência de aumento na intensidade de estimulação de 60 dB_{SPL}.

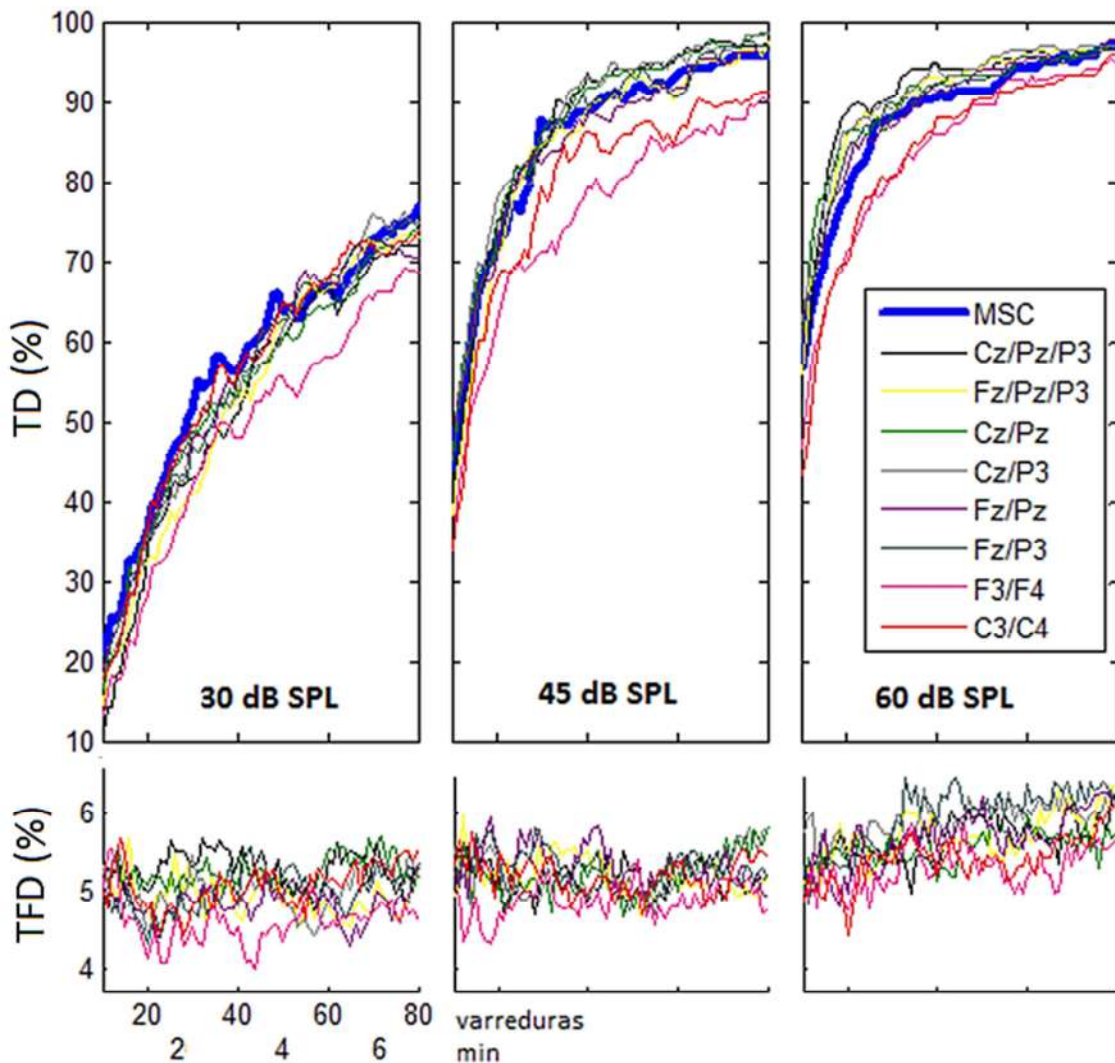


Figura 4.16: TD da MMSC, canais descorrelacionados, tom AM2.

A referência é a TD da MSC simples, Cz, tom AM2. Inferior: taxa de falsas detecções (TFD).

Tabela 4.9: TD_{mt} e t_{med} para MMSC, estratégia de canais decorrelacionados, tom AM2

As células cinza indicam desempenho superior em relação à referência (Cz).

| | | 30 | | 45 | | 60 | |
|------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | TD_{mt} | t_{med} | TD_{mt} | t_{med} | TD_{mt} | t_{med} |
| MSC | Cz | 0,58 | 4,63 | 0,86 | 3,51 | 0,89 | 3,16 |
| | Cz / Pz / P3 | 0,54 | 4,61 | 0,88 | 3,66 | 0,92 | 2,32 |
| | Fz / Pz / P3 | 0,54 | 4,85 | 0,86 | 3,75 | 0,91 | 2,96 |
| | Cz / Pz | 0,55 | 4,54 | 0,89 | 3,70 | 0,91 | 2,90 |
| MMSC | Cz / P3 | 0,56 | 4,91 | 0,89 | 3,14 | 0,92 | 2,56 |
| | Fz / Pz | 0,57 | 4,46 | 0,86 | 3,66 | 0,90 | 3,07 |
| | Fz / P3 | 0,56 | 4,63 | 0,87 | 3,39 | 0,90 | 3,00 |
| | F3 / F4 | 0,49 | 5,59 | 0,77 | 3,98 | 0,85 | 3,24 |
| | C3 / C4 | 0,57 | 4,56 | 0,81 | 3,65 | 0,85 | 3,69 |

Na terceira estratégia (“shift”), utilizaram-se as duas derivações de melhor “ranking”, formando o conjunto Cz/Fz, sendo que, em Fz, foi aplicado o deslocamento circular de uma varredura. Na intensidade de 60 dB_{SPL}, não foram observadas diferenças na TD quando comparada à derivação Cz (Tabela 4.10 e Figura 4.17). Nas intensidades menores (30 e 45 dB_{SPL}), obtiveram-se maiores taxas de detecção e menor tempo de detecção. No entanto, observaram-se acréscimos da TFD no decorrer da coleta; estes acréscimos são menores nas intensidades mais baixas. No final das 80 varreduras, a TFD final foi de 7 %, 8,7 % e 9,4% para 30, 45 e 60 dB_{SPL}, respectivamente. Na obtenção da TFD foi utilizado o critério das 3 varreduras consecutivas na detecção, com vistas à diminuição desta taxa.

Tabela 4.10: TD_{mt} e t_{med} para MMSC com estratégia “Shift”. Conjunto Cz/Fz, AM2

As células cinza indicam TD_{mt} superior ou t_{med} inferior à referência MSC, Cz, AM2.

| | | 30 dB _{SPL} | | 45 dB _{SPL} | | 60 dB _{SPL} | |
|------------|-----------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| Derivações | | TD_{mt} | t_{med} | TD_{mt} | t_{med} | TD_{mt} | t_{med} |
| MSC | Cz | 0,58 | 4,63 | 0,86 | 3,51 | 0,89 | 3,16 |
| MMSC | Cz / Fz (Shift) | 0,67 | 4,26 | 0,90 | 3,16 | 0,90 | 2,92 |

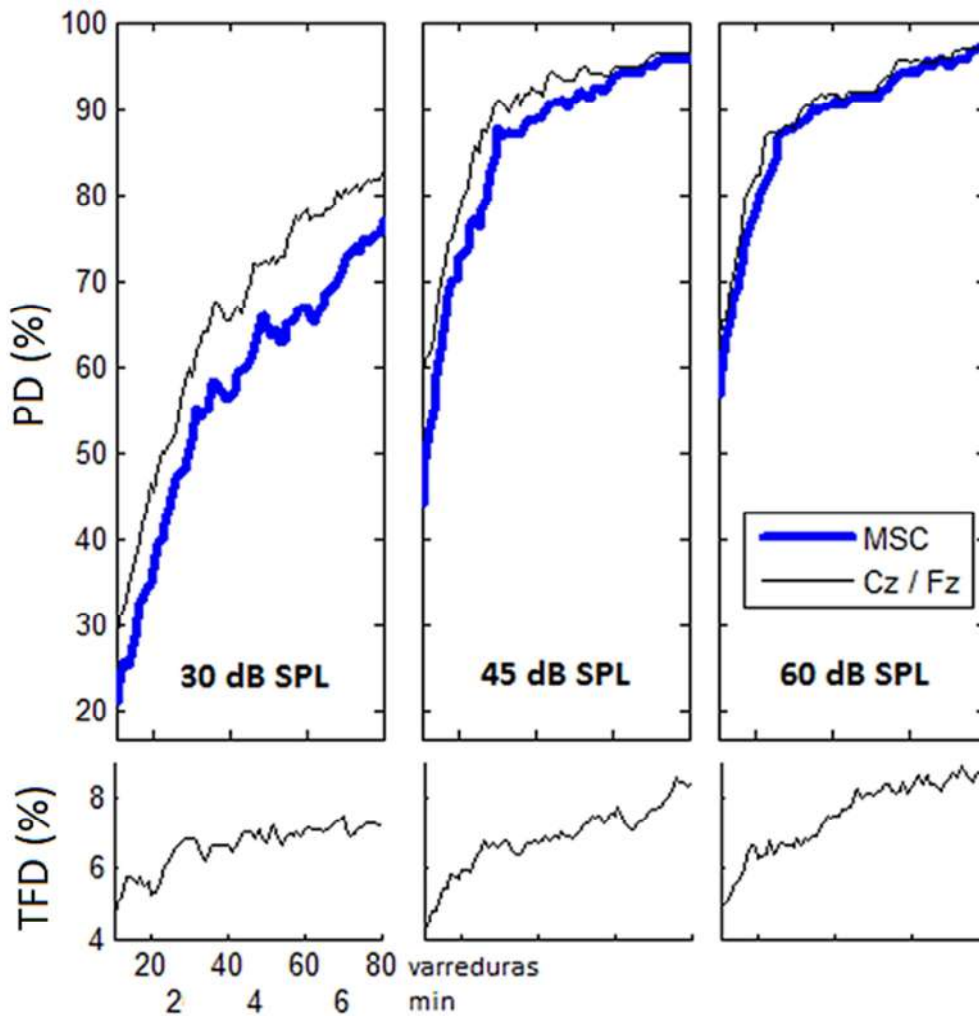


Figura 4.17: TD da MMSC, conjunto Cz/Fz com estratégia “Shift”, tom AM2.

A referência é a MSC simples de Cz. TFD com o critério das 3 varredura consecutivas.

4.2.4 Comparação das abordagens propostas

A Figura 4.18 e a Tabela 4.11 resumem os melhores resultados para cada estratégia de identificação das MASSR. O tom AM2 apresentou, em geral, melhor desempenho do que o tom AM. Na intensidade de 30 dB_{SPL}, o conjunto Cz/Fz com tom AM2 e deslocamento circular da última varredura apresentou o melhor desempenho com taxa de detecção final (TD final) de 85,9 % e tempo médio de detecção (t_{med}) de resposta de 4,26 min. Em 45 dB_{SPL}, as configurações Cz/Fz e Cz/P3 apresentaram melhor desempenho, com TD final de 98,4% e t_{med} de 3,1 min. Finalmente, para 60 dB_{SPL}, todas as configurações com AM2 apresentaram resultados muito similares com TD final em torno de 98,5% e t_{med} mínimo de 2,56 min (Tabela 4.11). A redução de tempo

conseguida com os canais Cz, Fz e P3 é de aproximadamente 16% em relação ao Cz com tom AM.

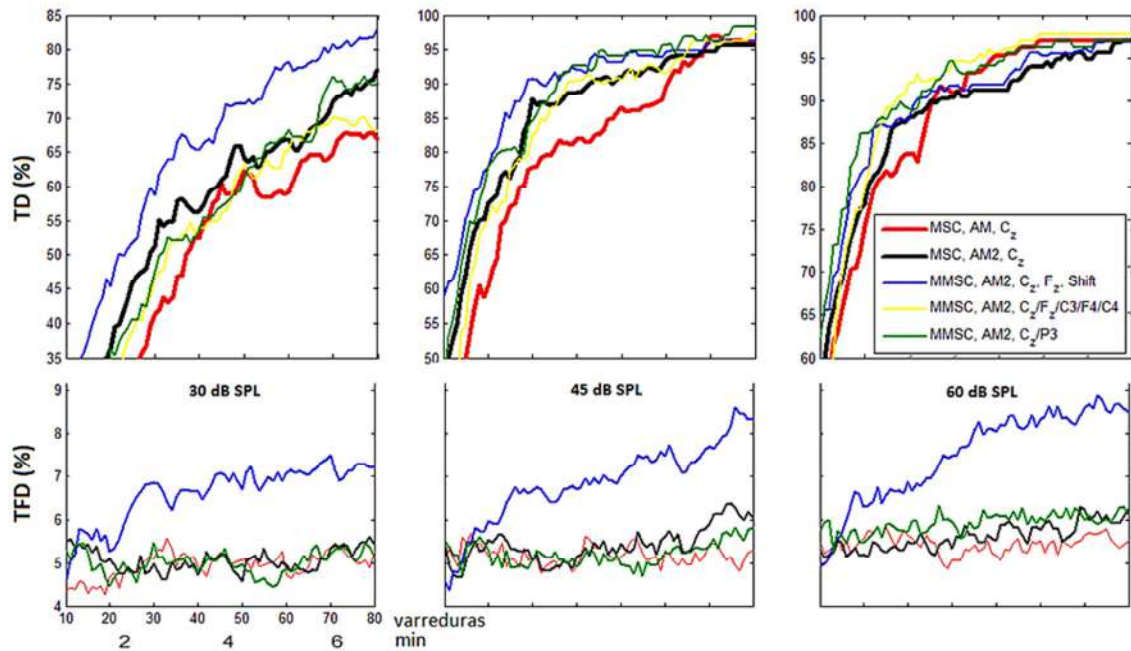


Figura 4.18: TD e TFD temporal das configurações identificadas como de melhor desempenho.

Tabela 4.11: TD_{mt} , TD_{final} (%) e t_{med} (min) para os configurações de melhor desempenho.

| | | | 30 dB _{SPL} | | | 45 dB _{SPL} | | | 60 dB _{SPL} | | |
|------|-------------------|-----|----------------------|--------------|-----------|----------------------|--------------|-----------|----------------------|--------------|-----------|
| | | | TD_{mt} | TD_{final} | t_{med} | TD_{mt} | TD_{final} | t_{med} | TD_{mt} | TD_{final} | t_{med} |
| MSC | Cz | AM | 0,50 | 74,5 | 4,8 | 0,81 | 97,8 | 4,2 | 0,89 | 97,8 | 3,0 |
| | Cz | AM2 | 0,58 | 78,8 | 4,6 | 0,86 | 96,7 | 3,5 | 0,89 | 98,37 | 3,2 |
| MMSC | Cz / Fz (Shift) | AM2 | 0,67 | 85,9 | 4,26 | 0,90 | 98,4 | 3,16 | 0,90 | 98,91 | 2,92 |
| | Cz / P3 | AM2 | 0,56 | 81,0 | 4,91 | 0,89 | 98,9 | 3,14 | 0,92 | 98,37 | 2,56 |
| | Cz/Fz/C3/F4/C4/Pz | AM2 | 0,53 | 76,1 | 4,5 | 0,86 | 98,9 | 3,65 | 0,915 | 98,91 | 2,63 |

A Tabela 4.12 apresenta os resultados por frequência de estimulação com estímulo de 30dB_{SPL}. A estratégia “Shift” apresentou o melhor desempenho para todas as frequências, exceto para 1000 Hz da orelha esquerda. Incrementos em relação à MSC por AM de 21,7 %, 4,3%, 6,54% e 13% foram obtidas para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, respectivamente.

Tabela 4.12: TD_{final} (%) por frequência portadora avaliada.
(Porcentagem de incremento relativo a MSC com AM)

| | | MSC | | MMSC | | |
|--------------------|------|-------------|---------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | | AM1 | AM2 | Cz/Fz/C3/... F4/C4/Pz | Cz/P3 | Cz/Fz “Shift” |
| <i>fp</i> | | | | | | |
| Orelha Direita | 500 | 56,5 | 60,9 (4,3) | <u>52,2</u> (-4,3) | 69,6 (13,0) | 69,6 (13,0) |
| | 1000 | <u>73,9</u> | 87,0 (13,0) | 91,3 (17,4) | 87,0 (13,0) | 91,3 (17,4) |
| | 2000 | <u>95,7</u> | 100,0 (4,3) | 95,7 (0,0) | 100,0 (4,3) | 100,0 (4,3) |
| | 4000 | <u>78,3</u> | 82,6 (4,3) | 87,0 (8,7) | 82,6 (4,3) | 91,3 (13,0) |
| Orelha Esquerda | 500 | <u>47,8</u> | 69,6 (21,7) | <u>43,5</u> (-4,3) | 56,5 (8,7) | 78,3 (30,4) |
| | 1000 | <u>87,0</u> | 73,9 (-13,0) | 78,3 (-8,7) | 78,3 (-8,7) | 78,3 (-8,7) |
| | 2000 | <u>87,0</u> | 91,3 (4,3) | 87,0 (0,0) | 87,0 (0,0) | 95,7 (8,7) |
| | 4000 | 69,6 | <u>65,2</u> (-4,3) | 73,9 (4,3) | 87,0 (17,4) | 82,6 (13,0) |

A proposta de melhor desempenho na detecção das MASSR foi com MMSC e tom AM2 (quando comparados com MSC / Cz / AM): em 30 dB_{SPL}, com o conjunto Cz/Fz e estratégia ‘shift’, obteve-se incremento médio (considerando todas as frequências) de 11% na TD_{final}. Nas frequências de 500 e 4000 Hz, o incremento da TD_{final} foi de até 21% com TFD de 7%; para 45 e 60 dB_{SPL}, o conjunto Cz/P3 apresentou maior TD_{final}, em torno de 98,5% e TFD em 5%.

Finalmente, a Figura 4.19 exemplifica as estimativas das estratégias de melhor desempenho na detecção das MASSR aplicadas em dois voluntários, estimulados com tom AM2 e na intensidade de 30 dB_{SPL}. Observa-se que a MSC aplicada separadamente nas derivações Cz e Fz (Figuras 4.19.1 e 4.19.2) apresenta estimativas inferiores ao valor crítico em pelo menos 3 frequências de modulação (f_m 's) em cada voluntário. Nas f_m 's de 93 e 101 Hz (2000 e 4000 Hz da orelha direita), a MSC de cada derivação foi maior que o valor crítico unicamente em uma destas frequências. Entretanto, as estimativas das estratégias Shift-Cz/Fz e Cz/P3 (MMSC) ultrapassaram o valor crítico em todas as f_m 's para o voluntário 1 (Figura 4.19.a3 e a4). Para o voluntário 2, a maior quantidade de estimativas nas f_m 's acima do valor crítico (5) foram conseguidas com Shift-Cz/Fz (Figura 4.19.b4).

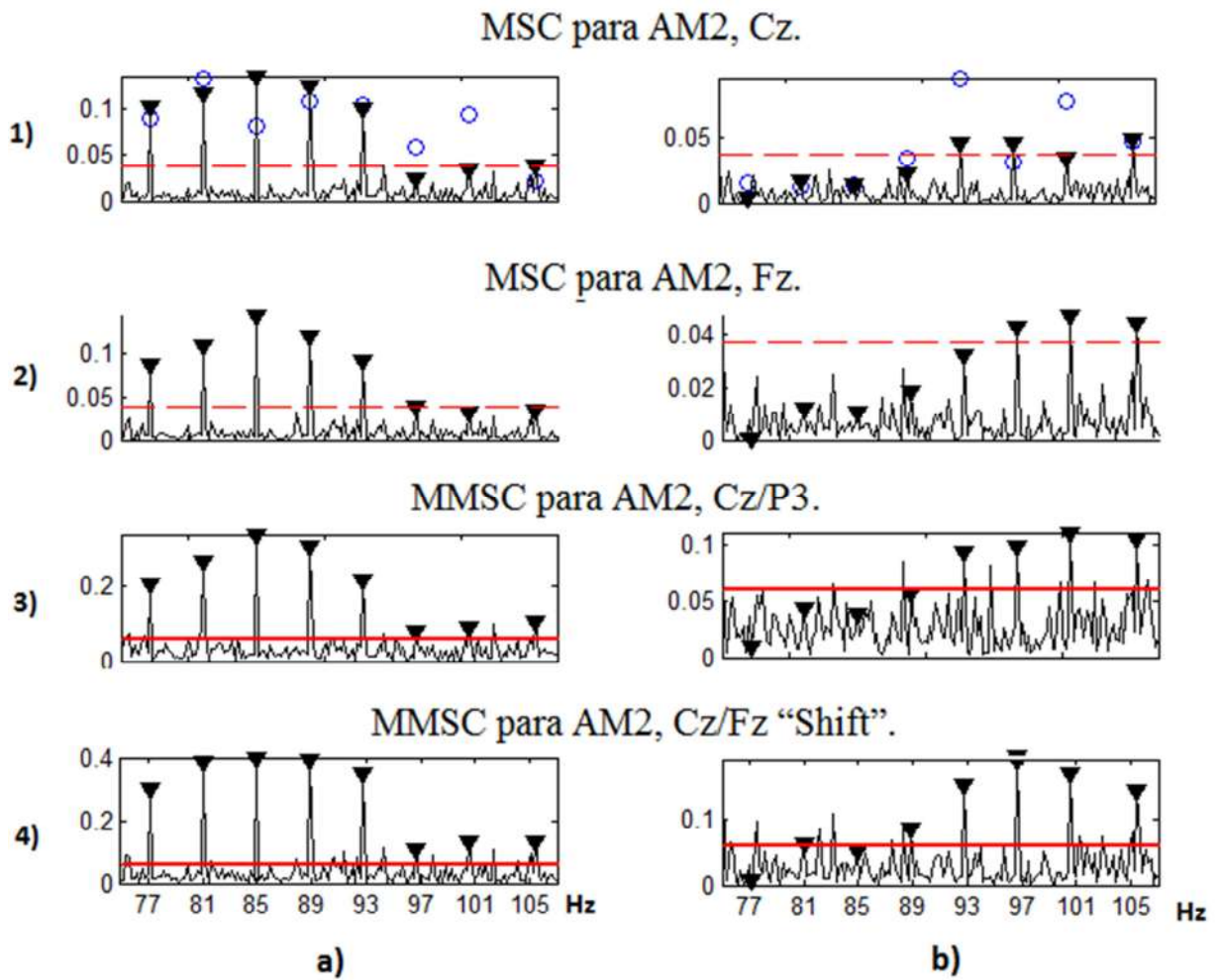


Figura 4.19: Exemplo das estimativas de coerência em dois voluntários (a e b) pelas diversas estratégias estudadas, 30 dB_{SPL}.

Marcador ▼ para AM2 e ○ para AM nas frequências de modulação

4.3 DISCUSSÃO

Estímulo modulado por envelope exponencial de ordem dois – AM2.

O tom AM2 evocou ASSR com maiores amplitudes que o AM e, particularmente em 60 dB_{SPL} (incremento do 17%) e 45 dB_{SPL} (incremento do 19%). JOHN et al. (2002) utilizando o mesmo tom obtiveram incrementos de amplitude de 21% e 29% para 55 e 35 dB_{SPL}, respectivamente, porém com amplitudes das ASSR menores (36nV e 21nV, respectivamente) às do presente estudo (60 e 40 nV para 60 e 45 dB_{SPL}, respectivamente). Estudos aplicando tom com modulação mista (MM) também apresentaram acréscimos de amplitude ao redor de 20% (COHEN *et al.*, 1991; JOHN *et al.*, 2004).

AM2 obteve taxas de detecção mais altas, particularmente na intensidade de 30 dB_{SPL} e na frequência de estimulação de 500 Hz (Tabela 4.12). Os incrementos da amplitude das MASSR observados em 30 dB_{SPL}, mesmo sendo pequenos, são suficientes para melhorar o desempenho na detecção com a MSC. O incremento da TD_{final} em 500 Hz é considerado particularmente útil, dado que, nesta frequência, tem sido relatada dificuldade na detecção das respostas (JOHN et al., 2002).

Em 45 e 60 dB_{SPL}, a TD_{final} não apresentou diferença entre AM2 e AM (Figura 4.12). Assim, nestas intensidades, os incrementos na amplitude com AM2 parecem não influenciar a TD da MSC após aproximadamente 6 min, provavelmente pelas altas ASSR em adultos com audição normal, que acabam sendo detectadas independentes do tom aplicado. Contudo, os incrementos de amplitudes descritos podem contribuir na detecção das MASSR para casos de perda auditiva leve ou moderada, contribuição que poderá ser investigada em trabalhos futuros.

A TD temporal (TD_{mt}) com AM2 foi superior à obtida por AM (Figura 4.12) nas intensidades de 30 e 45 dB_{SPL}, o que pode se relacionar com a maior rapidez de detecção associada ao tom AM2 (Tabela 4.5).

Deve-se ressaltar que as amplitudes das MASSR na derivação Cz, com a referência biauricular utilizada no presente estudo, mostraram-se maiores que as obtidas por JOHN *et al.* (2002) em condições experimentais similares, porém, com referência no pescoço. Assim, em sujeitos adultos, considera-se que o registro das ASSR com referência biauricular não reduz a amplitude das respostas.

As maiores MASSR foram observadas em Cz e Fz. HERDMAN *et al.* (2002) e ZANOTELLI (2011), apontaram a região central, e, especialmente o local do eletrodo Cz, como sendo a que permitem registros de maior amplitude (maior SNR). Assim, ressalta-se a importância da derivação Cz no registro das ASSR tanto em pesquisa quanto na prática clínica (JOHN *et al.*, 1998).

Análise com Múltiplas derivações de EEG

A MMSC por “ranking” de canais apresentou desempenho superior a MSC em Cz unicamente em 60 dB_{SPL} (Tabela 4.7), com os conjuntos de 5, 6, 7 e 8 canais. ZANOTELLI (2011), com estratégia similar, mas com referência no pescoço, sugeriu o conjunto Cz/Fz/F3/F4/C3 como de desempenho superior ao de derivação simples (MSC em Cz) para 40 e 60 dB_{SPL}. Entretanto, a AUC de Cz apresentada por este autor (Figura 4.6 e 4.7 de ZANOTELLI (2011)), exibe um desempenho inferior à do presente estudo (Figura 4.13). Isto poderia explicar a dificuldade da MMSC para melhorar a TD obtida por canal simples nesta primeira estratégia. Ademais, uma possível influência da referência utilizada no desempenho da MMSC deve ser estudada.

A estratégia de procura de derivações menos correlacionadas, obteve desempenho superior à de “ranking” com o conjunto Cz/P3, particularmente em 45 e 60 dB_{SPL}. Estes resultados apoiam a presunção de que o desempenho da MMSC poderia ser influenciado por atividade correlacionada do EEG espontâneo entre os eletrodos, fator que não é considerado na modelagem estatística da MMSC (MIRANDA DE SA *et al.*, 2004). Estudos futuros podem analisar a influência desta correlação no desempenho da técnica MMSC.

A estratégia nomeada de “shift” utilizando os eletrodos de maior ranking Cz/Fz, obteve uma TD maior que a de MSC em Cz, particularmente na intensidade de

30 dB_{SPL}. No entanto, o artifício para descorrelacionar um dos canais compromete a taxa de falsas detecções (TFD), particularmente nas intensidades de 45 e 60 dB_{SPL}. Este incremento pode ser devido a componentes do espectro diferentes das frequências de modulação que podem estar sob a influência de pequena atividade sincronizada com o estímulo, inclusive alguma influência da própria estimulação, a qual é evidenciada nesta estratégia. Esta hipótese pode ser apoiada pelo fato de que a TFD, mesmo sem a estratégia “shift”, apresentou uma tendência de aumento nas intensidades de estimulação maiores.

Em 30 dB_{SPL}, o incremento de aproximadamente 2% na TFD pode ser considerado um valor pequeno em comparação ao benefício na TD_{final}. Neste sentido, um incremento no número de varreduras consecutivas utilizadas no critério de “resposta presente” (maior que 3) (RANCE, 2008) poderia reduzir a TFD, uma vez que reduz a chance de realizar detecções espúrias e, conseqüentemente, reduzira os falsos positivos (VAN DUN *et al.*, 2007b). Contudo, mais pesquisas devem ser realizadas no futuro em relação à redução da TFD com esta estratégia.

A aplicação sequencial da MSC ou MMSC, conforme o incremento de varreduras do sinal de EEG, é associada a uma redução da confiabilidade do teste estatístico pelo aumento da TFD (SANKOH *et al.*, 1997; RANCE, 2008). Sendo que correções do valor *p* têm sido propostas para garantir a TFD (SANKOH *et al.*, 1997; LUTS *et al.*, 2007; STÜRZEBECKER *et al.*, 2005). Neste estudo, a TFD monitorada em torno de 5% permitiu verificar a validade do valor crítico utilizado (Equação 10 e 16) para garantir o nível de significância do teste.

Tempo de detecção das MASSR

O menor tempo médio para detecção da última ASSR (t_{med}) em 45 dB_{SPL} e 60 dB_{SPL} (Tabela 4.11) do presente estudo, considera-se uma boa estimativa da duração real do teste nestas intensidades, devido a que a TD_{final} está em torno de 98%. Contudo, 30 dB_{SPL}, ou intensidades de estimulação inferiores, definirão realmente a duração do exame, isto, devido a que quando uma resposta não é detectada após o final de um registro (8 minutos neste estudo), geralmente, é necessário “retestar” a intensidade. Por

exemplo, SANTOS, (2012) apontou a necessidade de “reteste” em pelo menos 74% da sua amostra ao estimar limiares auditivos em crianças.

Em 30 dB_{SPL}, o t_{med} obtido com AM2 tanto pela MSC (4,6 min) ou pela estratégia “Shift” com MMSC (4,26 min) não apresentou redução significativa. Entretanto, os incrementos na TD_{final} apresentados por estas propostas (Tabela 4.11), exibem a vantagem de reduzir a chance de retestes. Isto pode ser considerado promissor para a redução do tempo de um exame ASSR e o incremento da sensibilidade do teste.

Os tempos apresentados neste estudo, principalmente nas intensidades de 45 e 60 dB_{SPL}, são comparáveis aos obtidos por: SANTOS (2012), que foram de 5,8, 7,4 min para 50, 40 dB_{SPL}, respectivamente, ao utilizar MSC em Cz, tom AM e critério de estimação de tempo similar (detecção última resposta); ZANOTELLI (2011), com 5,42 e 1,75 min em 40 e 60 dB_{SPL}, respectivamente, ao utilizar MMSC aplicada a 5 derivações e AM. Este autor estima o tempo com base na detecção da primeira frequência (“tempo mínimo”) o que levaria a uma estimativa otimista do tempo de detecção; LUTS e WOUTERS (2005) relataram tempos de registros de 7,5 min com o sistema MASTER, ao utilizar o Teste Espectral F (TFE) e tom AM/FM .

O tempo para a estimação completa dos limiares auditivos com especificidade em frequência é relatado entre 20 min e 1 hora e 20 min (RIBEIRO *et al.*, 2010; PEREZ-ABALO *et al.*, 2001; MÜHLER *et al.*, 2012; RODRIGUES e LEWIS, 2014), e, geralmente, depende do estímulo aplicado. Tons de alta especificidade em frequência apresentam, geralmente, tempos maiores (em torno de 45 min (LUTS *et al.*, 2006)) que tons com baixa especificidade.

Estratégias multicanais também foram estudadas por VAN DUN *et al.* (2008a) aplicando a técnica da análise de componentes independentes (ICA – *Independent Component Analysis*) como filtro espacial e o teste-F para detecção, com redução de até 22% no tempo de detecção para um conjunto de 5 derivações. Por outro lado, ZANOTELLI (2011) utilizando a MMSC identificou melhoras de em torno de 25% no tempo de detecção quando aplicadas 5 derivações de EEG.

Aplicação prática

Ainda que a aquisição de múltiplas derivações de EEG possa contribuir com informação importante para detecção das MASSR, na prática clínica ainda não se faz uso deste método, especialmente em recém-nascidos. Isto deve-se ao fato de que os equipamentos atuais de multi-eletrodos podem causar desconforto, especialmente em recém-nascidos (FADEM, 2004). Além disso, vários eletrodos podem aumentar a chance de erro no teste.

Nesse sentido, abordagens de sistemas de aquisição de sinais de EEG estão sendo desenvolvidas visando mitigar estes inconvenientes. Por exemplo, FADEM (2004) propõe um sistema ergonômico de aquisição de múltiplos eletrodos de EEG e estimulação auditiva, que permite colocação eficiente dos eletrodos nos locais de gravação. LÖFHEDE *et al.* (2012) sugere eletrodos de tecido para diminuir o impacto na pele da criança, favorecendo coletas mais longas e com menor desconforto. MYLLYMAA *et al.* (2013) projetaram bandas que facilitam a montagem dos eletrodos nos locais de registro. A proposta do presente estudo sugere aplicar 3 eletrodos, o que considera-se que poderia ser implementado sem maiores complicações práticas.

5 CONCLUSÕES

Os achados deste trabalho confirmaram que o tom AM2 evoca maiores amplitudes das múltiplas respostas auditivas em regime permanente (MASSR) e consegue maior taxa de detecção do que o tom AM, particularmente em intensidades baixas. Também se confirmou que, na derivação Cz, se registra as maiores MASSR e que as amplitudes de resposta registradas com referência biauricular foram similares às relatadas na literatura com referência no pescoço.

O incremento na amplitude das MASSR não é proporcional ao incremento na taxa de detecção (TD) em indivíduos com audição normal. Em intensidades próximas do limiar auditivo, ligeiros acréscimos na amplitude da resposta conseguem melhoras significativas na TD.

A MMSC com AM2 teve melhor desempenho na detecção, do que com a MSC em Cz, com os conjuntos de eletrodos Cz/Fz (estratégia “shift” de Fz) e Cz/P3. A taxa de falsas detecções (TFD), monitorada no decorrer da coleta, manteve-se em torno de 5%, exceto para Cz/Fz “shift”. O tempo médio de detecção da última respostas em 45 dB_{SPL} foi de 3,14 min e uma taxa de detecção de 98% com o conjunto Cz/P3. Em protocolos de passa-falha (triagem auditiva), tem sido sugerido o uso de intensidades em torno de 50 dB_{SPL}; assim, sugere-se a avaliação de Cz/P3 nestes protocolos.

Em trabalhos futuros, sugere-se: estudar a aplicação dinâmica de diferentes tipos de estímulos com menor especificidade de frequência (e.g., ruído de banda estreita), conforme a intensidade de teste se aproxima ao limiar auditivo; a aplicação da MMSC com as derivações Cz, Fz e P3 na estimação de limiares auditivos; avaliar o conjunto de derivações Cz/P3 com MMSC em protocolos de passa-falha (triagem auditiva); investigar técnicas como a da análise de componentes independentes (ICA), análise de componentes principais (PCA) e filtragem Wiener, que possam complementar a proposta atual com vistas a melhorar o processo de detecção das MASSR, bem como para analisar os possíveis efeitos de correlação inter-eletrodo no desempenho da MMSC.

Finalmente, o Sistema de Estimulação Múltipla e Detecção de ASSR desenvolvido neste estudo atendeu às necessidades básicas para realizar protocolos de ASSR. No entanto, ainda existem diversas funcionalidades do sistema que podem ser aprimoradas (seção 3.3), com vistas a facilitar a aplicação do teste ASSR, melhorar a identificação das ASSR e reduzir o tempo efetivo do exame.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AOYAGI, M., KIREN, T., KIM, Y., et al. Optimal modulation frequency for amplitude-modulation following response in young children during sleep. *Hearing Research*, v. 65, n. 1-2, p. 253–261, fev. 1993.

ASHA. Guidelines for the Audiologic Assessment of Children From Birth to 5 Years of Age. Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association, 2004. Disponível em: <<http://www.asha.org/>>. Acesso em: 4 nov. 2013.

ASHA. The Prevalence and Incidence of Hearing Loss in Children. Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association, 2005. Disponível em: <<http://www.asha.org/>>. Acesso em: 4 nov. 2013.

AUDIOLOGY, A. A. OF. Audiologic Guidelines for the Assessment of Hearing in Infants and Young Children, ago. 2012.

BARBOSA, D., MIRANDA DE S, A. M. F. L., CATELLI INFANTOSI, A. F. Frequency-Domain Objective Response Detection Techniques Applied to Evoked Potentials: A Review. In: NAIK, G. R. (Ed.). Applied Biological Engineering - Principles and Practice. InTech, 2012.

BEAR, M. F., CONNORS, B. W., PARADISO, M. A. Neuroscience. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. v. 2

BEST & TAYLOR'S. Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice for Students. 13th Edition ed. OP Tandon , Y Tripathi, 2011.

BRASIL. Lei 12303/10 | Lei nº 12.303, de 2 de agosto de 2010, Presidência da Republica. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Lei/L12303.htm>. Acesso em: 24 nov. 2013.

BRITISH COLUMBIA EARLY HEARING PROGRAM BCEHP. Audiology Assessment Protocol, 2012. Disponível em: <<http://www.phsa.ca/Documents/bcehpaudiologyassessmentprotocol.pdf>>

CAGY, M., INFANTOSI, A. F. C., GEMAL, A. E. Monitorização do plano anestésico por técnicas estatísticas no domínio da frequência. *Rev. bras. eng. biomed*, v. 16, n. 2, p. 95–107, ago. 2000.

CHIAPPA, K. H. Evoked Potentials in Clinical Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 1997.

CHOU, Y.-F., CHEN, P.-R., YU, S.-H., et al. Using multi-stimulus auditory steady state response to predict hearing thresholds in high-risk infants. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, v. 269, n. 1, p. 73–79, jan. 2012.

COHEN, L. T., RICKARDS, F. W., CLARK, G. M. A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 90, n. 5, p. 2467–2479, nov. 1991.

CONE-WESSON, B., DOWELL, R. C., TOMLIN, D., et al. The Auditory Steady-State Response: Comparisons with the Auditory Brainstem Response. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 13, n. 4, p. 173–187, 1 abr. 2002a.

CONE-WESSON, B., RICKARDS, F., POULIS, C., et al. The auditory steady-state response: clinical observations and applications in infants and children. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 13, n. 5, p. 270–282, maio 2002b.

DAU, T., WEGNER, O., MELLERT, V., et al. Auditory brainstem responses with optimized chirp signals compensating basilar-membrane dispersion. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 107, n. 3, p. 1530–1540, mar. 2000.

DERETSKY, Z. Acoustic radiation, Wikimedia commons. National Science Foundation. 2006

DE REZENDE, C. F. Limiares Auditivos Eletrofisiológicos por Resposta Evocada Auditiva em Regime Permanente em Neonatos com Audição Normal. *Dissertação de Mestrado—Belo Horizonte: UFMG, 2015.*

DIMITRIJEVIC, A., JOHN, M. S., PICTON, T. W. Auditory steady-state responses and word recognition scores in normal-hearing and hearing-impaired adults. *Ear and hearing*, v. 25, n. 1, p. 68–84, fev. 2004.

DIMITRIJEVIC, A., JOHN, S. M., VAN ROON, P., et al. Estimating the Audiogram Using Multiple Auditory Steady-State Responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 13, n. 4, p. 205–224, 1 abr. 2002.

DOBIE, R. A., WILSON, M. J. Objective response detection in the frequency domain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 88, n. 6, p. 516–524, dez. 1993.

DOBIE, R. A., WILSON, M. J. Objective detection of 40 Hz auditory evoked potentials: phase coherence vs. magnitude-squared coherence. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 92, n. 5, p. 405–413, set. 1994.

DOBIE, R. A., WILSON, M. J. A comparison of t test, F test, and coherence methods of detecting steady-state auditory-evoked potentials, distortion-product otoacoustic emissions, or other sinusoids. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 100, n. 4 Pt 1, p. 2236–2246, out. 1996.

DURIEUX-SMITH, A., PICTON, T. W., BERNARD, P., et al. Prognostic validity of brainstem electric response audiometry in infants of a neonatal intensive care unit. *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, v. 30, n. 5, p. 249–265, 1991.

ELBERLING, C., DON, M. A direct approach for the design of chirp stimuli used for the recording of auditory brainstem responses. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 128, n. 5, p. 2955–2964, nov. 2010.

ELBERLING, C., DON, M., CEBULLA, M., et al. Auditory steady-state responses to chirp stimuli based on cochlear traveling wave delay. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 122, n. 5, p. 2772–2785, nov. 2007.

FADEM, K. Device and Method for an Automated E.E.G. System for Auditory Evoked Responses, 2004. Disponível em: <<http://www.google.com/patents/US20140024914>>

FERM, I., LIGHTFOOT, G., STEVENS, J. Comparison of ABR response amplitude, test time, and estimation of hearing threshold using frequency specific chirp and tone pip stimuli in newborns. *International Journal of Audiology*, v. 52, n. 6, p. 419–423, jun. 2013.

FOBEL, O., DAU, T. Searching for the optimal stimulus eliciting auditory brainstem responses in humans. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 116, n. 4 Pt 1, p. 2213–2222, out. 2004.

FROTA, S. Fundamentos em Fonoaudiologia-Audiologia. 2a / 2003 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003.

GALAMBOS, R., MAKEIG, S., TALMACHOFF, P. J. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 78, n. 4, p. 2643–2647, 1 abr. 1981.

GORGA, M. P., JOHNSON, T. A., KAMINSKI, J. K., et al. Using a combination of click- and toneburst-evoked auditory brainstem response measurements to estimate pure-tone thresholds. *Ear and hearing*, v. 27, n. 1, p. 60–74, fev. 2006.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Tratado De Fisiologia Médica*. Elsevier Brasil, 2011.

HALL, J. W. *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Pearson, 2007.

HALL, J. W., SWANEPOEL, D. W. *Objective Assessment of Hearing*. Plural Publishing, 2009.

HANLEY, J. A., MCNEIL, B. J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, v. 143, n. 1, p. 29–36, abr. 1982.

HEKIMOGLU, Y., OZDAMAR, O., DELGADO, R. E. Chirp and click evoked auditory steady state responses *Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Anais...2001

HERDMAN, A. T., LINS, O., VAN ROON, P., et al. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topography*, v. 15, n. 2, p. 69–86, 2002.

JCIH. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*, v. 120, n. 4, p. 898–921, 1 out. 2007.

JEWETT, D. L., WILLISTON, J. S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain: A Journal of Neurology*, v. 94, n. 4, p. 681–696, 1971.

JHONE DA SILVA, J. Técnicas de Detecção Objetiva de Resposta Evocada Auditiva em Regime Permanente Obtida por Tons e Ruídos Modulados em Amplitude. Tese— Minas Gerais, Brazil: UFMG, nov. 2014.

JOHN, M. S., BROWN, D. K., MUIR, P. J., et al. Recording auditory steady-state responses in young infants. *Ear and Hearing*, v. 25, n. 6, p. 539–553, dez. 2004.

JOHN, M. S., DIMITRIJEVIC, A., PICTON, T. W. Auditory steady-state responses to exponential modulation envelopes. *Ear and hearing*, v. 23, n. 2, p. 106–117, 2002.

JOHN, M. S., DIMITRIJEVIC, A., PICTON, T. W. Efficient Stimuli for Evoking Auditory Steady-State Responses: *Ear and Hearing*, v. 24, n. 5, p. 406–423, out. 2003.

JOHN, M. S., DIMITRIJEVIC, A., VAN ROON, P., et al. Multiple auditory steady-state responses to AM and FM stimuli. *Audiology & Neuro-Otology*, v. 6, n. 1, p. 12–27, fev. 2001.

JOHN, M. S., LINS, O. G., BOUCHER, B. L., et al. Multiple auditory steady-state responses (MASTER): stimulus and recording parameters. *International Journal of Audiology*, v. 37, n. 2, p. 59–82, 1998.

JOHN, M. S., PICTON, T. W. MASTER: a Windows program for recording multiple auditory steady-state responses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 61, n. 2, p. 125–150, fev. 2000.

JOHNSON, B. W., WEINBERG, H., RIBARY, U., et al. Topographic distribution of the 40 Hz auditory evoked-related potential in normal and aged subjects. *Brain Topography*, v. 1, n. 2, p. 117–121, 1988.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*, v. 120, n. 4, p. 898–921, 1 out. 2007.

KAY, S. M. *Fundamentals of Statistical Signal Processing: Detection theory*. Prentice-Hall PTR, 1998.

LEVI, E. C., FOLSOM, R. C., DOBIE, R. A. Amplitude-modulation following response (AMFR): effects of modulation rate, carrier frequency, age, and state. *Hearing Research*, v. 68, n. 1, p. 42–52, jun. 1993.

LEWIS, D. R., MARONE, S. A. M., MENDES, B. C. A., et al. Comitê multiprofissional em saúde auditiva: COMUSA. *Brazilian Journal Otorhinolaryngology*, v. 76, n. 1, p. 121–8, 2010.

LINS, O. G., PICTON, P. E., PICTON, T. W., et al. Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80–110 Hz. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 97, n. 5, p. 3051–3063, 1995.

LINS, O. G., PICTON, T. W. Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, v. 96, n. 5, p. 420–432, 1995.

LÖFHEDE, J., SEOANE, F., THORDSTEIN, M. Textile Electrodes for EEG Recording — A Pilot Study. *Sensors*, v. 12, n. 12, p. 16907–16919, 7 dez. 2012.

LUIZ, C. B. L., AZEVEDO, M. F. DE, LUIZ, C. B. L., et al. Auditory Steady State Responses in children and adolescents with severe to profound and steeply sloping sensorineural hearing loss. *Audiology - Communication Research*, v. 19, n. 3, p. 286–292, set. 2014.

LUTS, H., DESLOOVERE, C., WOUTERS, J. Clinical application of dichotic multiple-stimulus auditory steady-state responses in high-risk newborns and young children. *Audiology & Neuro-Otology*, v. 11, n. 1, p. 24–37, 2006.

LUTS, H., VAN DUN, B., ALAERTS, J., et al. Objective detection of ASSR: Do's and Don'ts Bled, Slovenia: International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG) XX Meeting, 2007

LUTS, H., WOUTERS, J. Hearing assessment by recording multiple auditory steady-state responses: the influence of test duration. *International Journal of Audiology*, v. 43, n. 8, p. 471–478, set. 2004.

LUTS, H., WOUTERS, J. Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. *International Journal of Audiology*, v. 44, n. 4, p. 244–253, 1 jan. 2005.

MAMMANO, F., NOBILI, R. Biophysics of the cochlea: Linear approximation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 93, n. 6, p. 3320–3332, 1 jun. 1993.

MEHRA, S., EAVEY, R. D., KEAMY, D. G., Jr. The epidemiology of hearing impairment in the United States: newborns, children, and adolescents. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 140, n. 4, p. 461–472, abr. 2009.

MENEZES, P. DE L., CABRAL, A., MORAIS, L. DA S., et al. Ressonância: um estudo da orelha externa. *Pró-fono*, v. 16, n. 3, p. 333–340, dez. 2004.

MIJARES NODARSE, E., HERRERA ALONSO, D., GAYA VÁZQUEZ, J., et al. Cribado auditivo neonatal con potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias. *Acta Otorrinolaringológica Española*, v. 62, n. 2, p. 87–94, mar. 2011.

MINISTERIO DA SAÚDE BRASIL. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. Brasília: Brasil MS, 2012. . Acesso em: 11 abr. 2013.

MIRANDA DE SÁ, A. M. F. L., FELIX, L. B. Improving the detection of evoked responses to periodic stimulation by using multiple coherence--application to EEG during photic stimulation. *Medical engineering & physics*, v. 24, n. 4, p. 245–252, maio 2002.

MIRANDA DE SA, A. M. F. L., FELIX, L. B., INFANTOSI, A. F. C. A Matrix-Based Algorithm for Estimating Multiple Coherence of a Periodic Signal and Its Application to the Multichannel EEG During Sensory Stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 51, n. 7, p. 1140–1146, jul. 2004.

MIRANDA DE SÁ, A. M., INFANTOSI, A. F. C., SIMPSON, D. M. Coherence between one random and one periodic signal for measuring the strength of responses in the electro-encephalogram during sensory stimulation. *Medical and Biological Engineering and Computing*, v. 40, n. 1, p. 99–104, 2002.

MISULIS, K. E. *Sphelmann's Evoked Potential Primer: Visual, Auditory, and Somatosensory Evoked Potentials in Clinical Diagnosis*. 2 Rev Upd edition ed. Boston: Butterworth-Heinemann Medical, 1994.

MÜHLER, R., MENTZEL, K., VERHEY, J. Fast Hearing-Threshold Estimation Using Multiple Auditory Steady-State Responses with Narrow-Band Chirps and Adaptive Stimulus Patterns. *The Scientific World Journal*, v. 2012, p. e192178, 24 abr. 2012.

MYLLYMAA, S., LEPOLA, P., TÖYRÄS, J., et al. New disposable forehead electrode set with excellent signal quality and imaging compatibility. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 215, n. 1, p. 103–109, 30 abr. 2013.

OBANDO, F. R., CASAS MONSEGNY, A. M., GÓMEZ GÓMEZ, O., et al. *Audiología básica*. Bogotá: Sección de Publicaciones de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, 2006.

ONTARIO INFANT HEARING PROGRAM OIHP. *Audiologic Assessment Protocol* Otolologic Function Unit, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, , 2008. Disponível em: <<https://www.mountsinai.on.ca/care/infant-hearing-program>>

PEREZ-ABALO, M. C., SAVIO, G., TORRES, A., et al. Steady state responses to multiple amplitude-modulated tones: an optimized method to test frequency-specific thresholds in hearing-impaired children and normal-hearing subjects. *Ear and Hearing*, v. 22, n. 3, p. 200–211, jun. 2001.

PICCIOTTI, P. M., GIANNANTONIO, S., PALUDETTI, G., et al. Steady state auditory evoked potentials in normal hearing subjects: evaluation of threshold and testing time. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, v. 74, n. 6, p. 310–314, 2012.

PICTON, T., A, D.-S., SC, C., et al. Objective evaluation of aided thresholds using auditory steady-state responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 9, n. 5, p. 315–331, out. 1998.

PICTON, T. W., DIMITRIJEVIC, A., JOHN, M. S., et al. The use of phase in the detection of auditory steady-state responses. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 112, n. 9, p. 1698–1711, set. 2001.

PICTON, T. W., DURIEUX-SMITH, A., MORAN, L. M. Recording auditory brainstem responses from infants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 28, n. 2-3, p. 93–110, jan. 1994.

PICTON, T. W., JOHN, M. S., DIMITRIJEVIC, A., et al. Human auditory steady-state responses. *International journal of audiology*, v. 42, n. 4, p. 177–219, jun. 2003.

PINTO, D. G., GRIZ, S. M. S., LINS, O. G. Neonatal hearing screening using auditory steady state responses with amplitude modulated white noise stimuli. *Revista CEFAC*, v. 14, n. 3, p. 383–389, jun. 2012.

PURCELL, D. W., JOHN, M. S., DIMITRIJEVIC, A., et al. Advantages and caveats when recording steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 13, n. 5, p. 246–259, maio 2002.

PURCELL, D. W., JOHN, S. M., SCHNEIDER, B. A., et al. Human temporal auditory acuity as assessed by envelope following responses. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 116, n. 6, p. 3581–3593, dez. 2004.

PURVES, D., HALL, W. C., MACNAMARA, J. O. *Neurociencias*. Artmed, 2007.

RAHNE, T., VERHEY, J. L., MÜHLER, R. Sorted averaging improves quality of auditory steady-state responses. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 216, n. 1, p. 28–32, 30 maio 2013.

RANCE, G. *The Auditory Steady-state Response: Generation, Recording, and Clinical Application*. San Diego, Oxford: Plural Pub., 2008.

RANCE, G., DOWELL, R. C., RICKARDS, F. W., et al. Steady-state evoked potential and behavioral hearing thresholds in a group of children with absent click-evoked auditory brain stem response. *Ear and hearing*, v. 19, n. 1, p. 48–61, fev. 1998.

RANCE, G., RICKARDS, F. W., COHEN, L. T., et al. The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear and hearing*, v. 16, n. 5, p. 499–507, out. 1995.

RESENDE, L. M. DE, CARVALHO, S. A. DA S., DOS SANTOS, T. S., et al. Auditory steady-state responses in school-aged children: a pilot study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, v. 12, n. 1, p. 3, dez. 2015.

RIBEIRO, F. M., CARVALLO, R. M., MARCOUX, A. M. Auditory Steady-State Evoked Responses for Preterm and Term Neonates. *Audiology and Neurotology*, v. 15, n. 2, p. 97–110, 2010.

RICKARDS, F. W., TAN, L. E., COHEN, L. T., et al. Auditory steady-state evoked potential in newborns. *British journal of audiology*, v. 28, n. 6, p. 327–337, dez. 1994.

RODRIGUES, G. R. I., LEWIS, D. R. Establishing auditory steady-state response thresholds to narrow band CE-chirps® in full-term neonates. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 78, n. 2, p. 238–243, fev. 2014.

ROMÃO, M. W. Sistema para detecção de limiar auditivo fisiológico com base no potencial evocado em regime permanente. Tese—Belo Horizonte: UFMG, 2009.

SANKOH, A. J., HUQUE, M. F., DUBEY, S. D. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine*, v. 16, n. 22, p. 2529–2542, 30 nov. 1997.

SANTOS, T. Múltiplas Respostas Auditivas em Regime Permanente de 70 Hz a 110 Hz: Uma proposta de triagem auditiva. Tese—Belo Horizonte: UFMG, 2012.

SILVA, D. P. C., LOPEZ, P. S., MONTOVANI, J. C. Auditory steady state response in hearing assessment in infants with cytomegalovirus. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 31, n. 4, p. 550–553, dez. 2013.

SILVERTHORN, D. U., HILL, D. *Human physiology: an integrated approach : student workbook*. San Francisco, Calif.; London: Benjamin Cummings ; Pearson Education, 2010.

SIMPSON, D. M., TIERRA-CRIOLLO, C. J., LEITE, R. T., et al. Objective response detection in an electroencephalogram during somatosensory stimulation. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 28, n. 6, p. 691–698, jun. 2000.

STAPELLS, D. R. Haplab. Disponível em: <<http://www.courses.audiospeech.ubc.ca/haplab/>>.

STAPELLS, D. R., GALAMBOS, R., COSTELLO, J. A., et al. Inconsistency of auditory middle latency and steady-state responses in infants. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, v. 71, n. 4, p. 289–295, jul. 1988.

STAPELLS, D. R., OATES, P. Estimation of the pure-tone audiogram by the auditory brainstem response: a review. *Audiology & Neuro-Otology*, v. 2, n. 5, p. 257–280, out. 1997.

STEVENS, J., SUTTON, G., WOOD, S., et al. Guidelines for the early audiological assessment and management of babies referred from the Newborn Hearing Screening ProgrammeNHSP Clinical Group, , 2013. Disponível em: <<http://hearing.screening.nhs.uk>>

STÜRZEBECKER, E., CEBULLA, M., ELBERLING, C. Automated auditory response detection: Statistical problems with repeated testing Evaluación repetida en la detección de respuestas auditivas. *International Journal of Audiology*, v. 44, n. 2, p. 110–117, 1 jan. 2005.

STÜRZEBECKER, E., CEBULLA, M., ELBERLING, C., et al. New efficient stimuli for evoking frequency-specific auditory steady-state responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 17, n. 6, p. 448–461, jun. 2006.

TIERRA-CRIOLLO, C. J. Monitorização Objetiva da Resposta a Estimulação Somatosensitiva utilizando parametros espectrais. Doutorado—Rio de Janeiro: COPPE/UFRJ, 2001.

VAN DER REIJDEN, C. S., MENS, L. H. M., SNIK, A. F. M. Signal-to-noise ratios of the auditory steady-state response from fifty-five EEG derivations in adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 15, n. 10, p. 692–701, dez. 2004.

VAN DER REIJDEN, C. S., MENS, L. H., SNIK, A. F. Comparing signal to noise ratios of amplitude modulation following responses from four EEG derivations in

awake normally hearing adults. *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, v. 40, n. 4, p. 202–207, ago. 2001.

VAN DER REIJDEN, C. S. VAN DER. Improving the signal to noise ratio of the auditory steady-state response. 2005.

VANDER WERFF, K. R., BROWN, C. J., GIENAPP, B. A., et al. Comparison of Auditory Steady-State Response and Auditory Brainstem Response Thresholds in Children. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 13, n. 5, p. 227–235, 1 maio 2002.

VAN DUN, B., MOONEN, M., WOUTERS, J. Improving Auditory Steady-State Response Detection using Multichannel EEG Signal Processing. Tese—Leuven, Belgium: Katholieke Universiteit Leuven, 2008a.

VAN DUN, B., VERSTRAETEN, S., ALAERTS, J., et al. A flexible research platform for multi-channel auditory steady-state response measurements. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 169, n. 1, p. 239–248, 30 mar. 2008b.

VAN DUN, B., WOUTERS, J., MOONEN, M. Multi-channel Wiener filtering based auditory steady-state response detection. *Acoustics, Speech and Signal Processing. ICASSP. Anais...IEEE*, 2007a

VAN DUN, B., WOUTERS, J., MOONEN, M. Improving auditory steady-state response detection using independent component analysis on multichannel EEG data. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, v. 54, n. 7, p. 1220–1230, jul. 2007b.

VAN MAANEN, A., STAPELLS, D. R. Normal multiple auditory steady-state response thresholds to air-conducted stimuli in infants. *Journal of the American Academy of Audiology*, v. 20, n. 3, p. 196–207, mar. 2009.

WEGNER, O., DAU, T. Frequency specificity of chirp-evoked auditory brainstem responses. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 111, n. 3, p. 1318–1329, mar. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Deafness and hearing loss. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em: 4 nov. 2013.

ZAEYEN, E. J. B. Aplicação da coerência ao eletroencefalograma para investigar características do potencial evocado auditivo de média latência. Mestrado—Brasil: UFRJ, 2005.

ZANOTELLI, T. Técnicas Multivariadas para Detecção das Respostas Auditivas em Regime Permanente. Tese—Minas Gerais, Brazil: UFMG, fev. 2011.

ANEXOS

Anexo 1 – Escalas da intensidade sonora utilizadas em audiologia

dB_{NPS} (dB_{SPL}). Intensidade física ou nível de pressão sonora (*sound pressure level*), utilizada como referência ou escala padrão. 0 dB_{SPL} equivale a $20_{\mu Pa}$.

dB_{NA} (dB_{HL} ou dB_{nHL}). Nível de audição (*hearing level*), se refere à média do limiar auditivo de um grupo de pessoas com audição normal. 0 dB_{HL} é um zero relativo para poder realizar medições homogêneas e não fornece a mesma pressão sonora em todas as frequências devido à sensibilidade variável da audição. Os equipamentos ajustam seus níveis por frequências no momento da sua calibração.

dB_{NS} (dB_{SL}). Escala de nível de sensação (*sensation level*), refere-se ao limiar individual do individuo examinado independente do nível da sua audição. Assim, 30 dB_{SL} indica 30 dB acima do limiar do paciente.

dB_{peSPL} Escala de nível de pressão sonora pico equivalente. Esta escala esta em torno de 30 a 40 dB acima da escala dB_{nHL} e é geralmente utilizada para quantificar a intensidade de estímulos curtos “clicks”, podendo ser aplicada uma intensidade máxima de 110 a 120 dB_{peSPL} sem danificar a audição humana.

Anexo 2 – Interfaces de usuário do sistema de estudo das ASSR

A2.1 Interfaces de Configuração do Módulo de Aquisição (M_Aq)

CONFIGURAÇÃO REGISTRADORES

ID/BIAS/GPIO/MISC_x | CONFIG_x | LOFF_x | CH_x_SET | SALVAR E SAIR

Resgistardor apenas de leitura

REV_ID3 REV_ID2 REV_ID1 BIT4 DEV_ID2 DEV_ID1 NU_CH2 NU_CH1

BIAS_SENSP

P8 P7 P6 P5 P4 P3 P2 P1

BIAS_SENSN

N8 N7 N6 N5 N4 N3 N2 N1

GPIO DIR GPIO STATE

C4 C3 C2 C1 D4 D3 D2 D1 Off - output
On - input

Entrada de referencia comum a todos eletrodos SRB1 Off - desativa
On - ativa

CONFIGURAÇÃO REGISTRADORES

ID/BIAS/GPIO/MISC_x | CONFIG_x | LOFF_x | CH_x_SET | SALVAR E SAIR

CONFIG1

DAISY_EN CLK_EN DR

0-Daisy chain 0-CLK disable 3-FMOD/512-2K

CONFIG2

INT_CAL CAL_AMP0 CAL_FREQ

1-Teste signals 1-2x(VREFP-VREFN)/2.4mV 1-Pulse Fclk/2^20

CONFIG3

PD_REFBUF BIAS_MEAS

1-Internal 0-Open

BIASREF_INT

1-BIASREF signal (AVDD-AVSS)/2 generated internally

BIAS_LOFF_SENS BIAS_STAT PD_BIAS

0-BIAS sense is disabled 0-BIAS is connected 1-BIAS buffer is enabled

CONFIG4

SINGLE_SHOT PD_LOFF_COMP

0-Continuos 0-Lead-off

CONFIGURAÇÃO REGISTRADORES

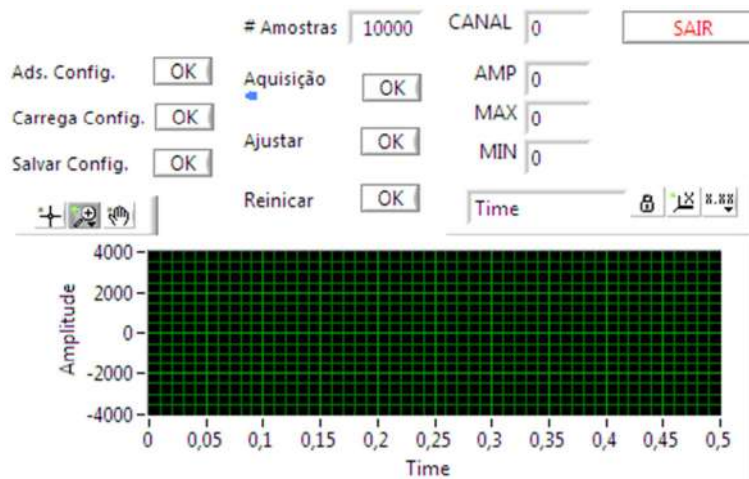
ID/BIAS/GPIO/MISC_x | CONFIG_x | LOFF_x | CH_x_SET

SALVAR E SAIR

ALL

| PD | GAIN | SRB2 | MUX |
|----------|------|--------------|----------|
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |
| 0-Normal | 5-12 | 0-Open (off) | 0-Normal |

A2.2 Interface de usuário para ajuste do ganho e offset por canal



A2.3 Interface de Usuário para medição da impedância eletrodo-pele

The interface is titled "Seleção Canais EEG" and features a list of EEG channels on the left side, each with a radio button and a dropdown menu. The selected channels are F3 (3), Fz (2), F4 (4), Cz (5), and P3 (1). Other channels listed include Fp1, Fp2, F7, F8, A1/2, Pz, T3, C3, C4, T4, T5, T6, P4, O1, O2, and G.

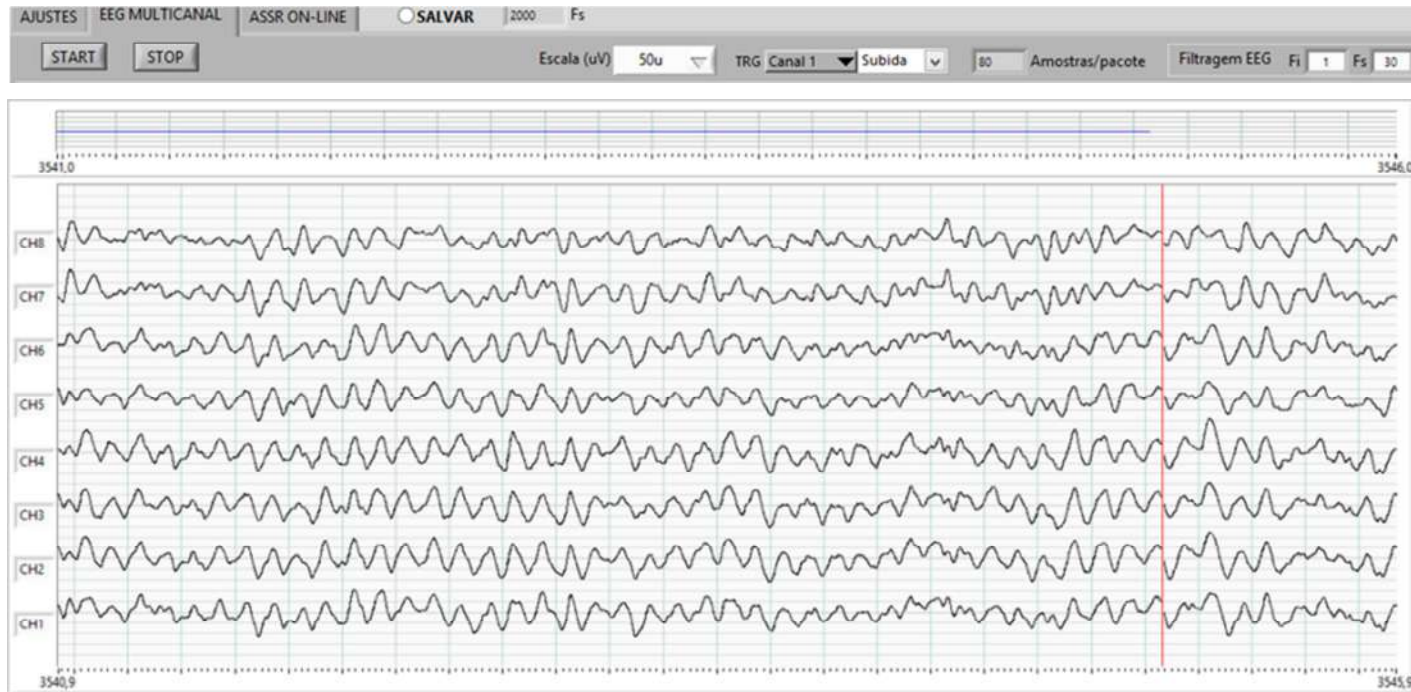
At the top right, there are three buttons: "MEDIR" (green), "STOP", and "CONFIG". A "SAIR" button is located at the top right of the main diagram area.

The central diagram shows a circular electrode layout with various electrodes labeled: G (0,0), Fp1 (0,0), Fp2 (0,0), F7 (0,0), Fz (0,0), F8 (0,0), A1 (0,0), T3 (0,0), Tz (0,0), T4 (0,0), A2 (0,0), T5 (0,0), P3 (0,0), P4 (0,0), T6 (0,0), O1 (0,0), Oz (0,0), and O2 (0,0). The electrodes Fz, Tz, and Pz are highlighted in green.

At the bottom left, the "Estimulação" section includes:
Corrente: 3-24uA
Frequencia: 1-AC 7.8 Hz

At the bottom right, the "Z ideal" and "Z max" fields are set to 5000 and 20000, respectively.

A2.4 Interface de monitoramento de sinais EEG



A2.5 Interface de Usuário do Estimulador Auditivo

Estimulador

Tempo (ms) 1024 Resolução (Hz) 32000 Controle de Saida Áudio: EAR tone - 10 ohms (100m-rms) Tempo Limite 00:08:00 Transcorrido 00:00:00

▶ ■

| Canal | Portadora | | | AM | | FM | | | |
|-----------------|-----------|------|--------|---------|----|-------|-------|-----|----------------------------------|
| | Fp | Amp | Fm | Env Exp | m% | Fase | b% | | |
| Orelha Esquerda | 1 | 500 | 100,00 | 81,05 | 1 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| | 2 | 1000 | 100,00 | 88,86 | 1 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| | 3 | 2000 | 100,00 | 96,67 | 1 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| | 4 | 4000 | 100,00 | 105,46 | 1 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| Orelha Direita | 5 | 500 | 100,00 | 77,15 | 2 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| | 6 | 1000 | 100,00 | 84,96 | 2 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| | 7 | 2000 | 100,00 | 92,77 | 2 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |
| | 8 | 4000 | 100,00 | 100,58 | 2 | 100,0 | 10,00 | 0,0 | <input checked="" type="radio"/> |

ESPECTRO ORELHA ESQUERDA

Amplitude

Frequência

Máx 5000

ESPECTRO ORELHA DIREITA

Amplitude

Frequência

Máx 5000

A2.6 Interface de Usuário para detecção da ASSR

The interface is divided into several functional areas:

- CONFIGURAÇÕES:** A control panel with the following settings:
 - Máximo do espectro processado: 200 Hz
 - Nível Significância - Alfa: 0,05
 - Tamanho Varredura (Amostras por Trecho): 2000
 - Critério de Detecção (trechos consecutivos): 5
 - Janela Processamento (número de varreduras): 30
 - Faixa de Filtragem: $F_i = 0$, $F_s = 0$
 - Notch:
- ESPECTRO DE FREQUÊNCIA:** A graph showing the frequency spectrum with a y-axis from 0,000 to 0,001 and an x-axis from 65 to 120. The current derivation is set to 0.
- DERIVAÇÃO SIMPLE (MSC):** A graph showing a single horizontal yellow line at approximately 0,01 on the y-axis (0,0 to 0,1) across the x-axis (50 to 120). The current derivation is set to 1.
- MÚLTIPLAS DERIVAÇÕES (MMS):** A graph showing multiple vertical yellow lines across the x-axis (65 to 120) and a horizontal yellow line at approximately 0,01 on the y-axis (0,0 to 0,1).
- ESQUERDA (Left Ear):** Controls for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz, each with a volume slider, a green LED indicator, and a 00:00:00 timer.
- DIREITA (Right Ear):** Controls for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz, each with a volume slider, a green LED indicator, and a 00:00:00 timer.