

**Desarrollo e implementación de un
sistema avanzado de registro de
potenciales evocados auditivos.**

**Nuevas estrategias de
estimulación a alta tasa**



Universidad de Granada

Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela

Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones

Universidad de Granada

Memoria de tesis para la solicitud del grado de

Doctor

Septiembre de 2014

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Joaquin Tomas Valderrama Valenzuela
ISBN: 978-84-9083-304-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/50945>

Autorización

Dr. Ángel de la Torre Vega y Dr. José Carlos Segura Luna, profesores del departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones de la Escuela Técnica Superior de Ingenierías Informática y Telecomunicación de la Universidad de Granada, como codirectores de la tesis doctoral de D. Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela, garantizan que el presente trabajo titulado:

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA AVANZADO DE REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS. NUEVAS ESTRATEGIAS DE ESTIMULACIÓN A ALTA TASA

ha sido realizado y redactado por el doctorando bajo nuestra dirección, autorizando su presentación mediante la firma en Granada, a 30 de septiembre de 2014.

Fdo.: Dr. Ángel de la Torre Vega

Fdo.: Dr. José Carlos Segura Luna

El doctorando D. Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela y los directores de tesis Dr. Ángel de la Torre Vega y Dr. José Carlos Segura Luna garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores a ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 30 de septiembre de 2014

Doctorando

Fdo.: D. Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela

Directores de la Tesis

Fdo.: Dr. Ángel de la Torre Vega

Fdo.: Dr. José Carlos Segura Luna

El autor de este documento autoriza a que la presente copia de la tesis doctoral se ubique en la biblioteca del centro y/o departamento para ser libremente consultada por las personas que lo deseen, firmando en el lugar y fecha señalados.

EL AUTOR

D. Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela
Granada, 30 de septiembre de 2014

Quisiera dedicar el esfuerzo de este trabajo a la memoria de mi
abuelo *Jeromo* y de mi tito Juan.

Agradecimientos

Al finalizar esta tesis doctoral, me resulta inevitable sentir cierto orgullo por el trabajo realizado. Sin embargo, soy muy consciente de que no habría sido capaz de llevarlo a cabo sin el apoyo, la motivación y la confianza de muchas personas e instituciones. Es para mí un placer ser justo con ellos y expresarles mi agradecimiento.

En primer lugar, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a mis dos directores de tesis, el Dr. Ángel de la Torre y el Dr. José Carlos Segura, no sólo por su alto nivel de exigencia y rigurosidad, por su entera dedicación, por sus incesantes ideas brillantes y por haberme transmitido un profundo conocimiento multidisciplinar y numerosas competencias propias de un doctor; sino también por creer en mí, por su apoyo incondicional y por sus sabios consejos.

Del mismo modo, quiero expresar mi agradecimiento a los profesores miembros del Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones (TSTC) de la Universidad de Granada, y en especial a su director, el Dr. Pedro García Teodoro, por haberme permitido utilizar las instalaciones y demás recursos que he necesitado para realizar este trabajo. Igualmente, agradezco a los profesores miembros del área de conocimiento de Teoría de la Señal y Comunicaciones (TSC), y en particular a su director, el Dr. Ángel de la Torre, el haber puesto a mi disposición su trabajo previo, el cual ha resultado de gran ayuda para la consecución de los objetivos marcados en este proyecto. Asimismo, dedico un sincero agradecimiento al Dr. Isaac Manuel Álvarez por compartir conmigo su conocimiento y su experiencia en el campo de audiolología y en el registro de potenciales evocados auditivos, por facilitarme bibliografía relacionada, y por dedicarme buena parte de

su tiempo de forma desinteresada, especialmente durante mi primera etapa de formación doctoral.

Quisiera extender mi agradecimiento al Centro de Investigación en Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones de la Universidad de Granada (CITIC-UGR), y en especial a su director el Dr. Ignacio Rojas y al personal de conserjería, por haberme proporcionado un excelente lugar de trabajo y por estar siempre a nuestra disposición para hacernos el trabajo más llevadero. Particularmente, me gustaría agradecer al Dr. Rodrigo Agis su trabajo excepcional en la fabricación de sistemas electrónicos.

Debo agradecer igualmente el apoyo económico proporcionado por el programa “Formación de Profesorado Universitario” (AP2009-3150), Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Gobierno de España); por el proyecto de investigación “Diseño, implementación y evaluación de un sistema avanzado de registro de potenciales evocados auditivos del tronco (PEAT) basado en señalización codificada” (TEC2009-14245), Ministerio de Economía y Competitividad (Gobierno de España), cuyo investigador principal es el Dr. José Carlos Segura Luna; y por el proyecto de investigación “Recording of auditory brainstem and middle latency responses” (PYR-2014-3), Granada Excellence Network of Innovation Laboratories - Startup Projects for Young Researchers Programme, Campus de Excelencia Internacional, Ministerio de Economía y Competitividad (Gobierno de España), cuyo investigador principal es el Dr. Isaac Manuel Álvarez.

Quisiera expresar mi agradecimiento al servicio de otorrinolaringología del Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España), en particular al Dr. José Luis Vargas y al Dr. Manuel Sainz, por haber contado con su experiencia y por haberme permitido utilizar la infraestructura del hospital en las sesiones de registro de potenciales evocados auditivos. Igualmente, me gustaría agradecer a las enfermeras Fina e Inma el haber compartido conmigo su experiencia en audiología durante las

largas sesiones de registro, tanto en la cabina como en quirófano. Con ellas pude adquirir competencias muy útiles del entorno hospitalario. Debo agradecer de manera especial y sincera al Profesor Dr. Roger Arthur David Thornton (University of Southampton, Reino Unido) y a su equipo el haberme aceptado durante una estancia de investigación de tres meses en su laboratorio. Sin lugar a dudas, esta ha sido una de las experiencias más enriquecedoras de mi periodo de formación doctoral. Igualmente, me gustaría agradecer al Dr. Steven Bell y al Dr. Ben Lineton su ayuda en la calibración del nivel de estimulación de nuestro equipo de registro.

Me gustaría aprovechar estas líneas para agradecer todos los comentarios y aportaciones realizadas por colegas de investigación de todo el mundo que he tenido el placer de conocer durante mis estancias en el extranjero. En particular, han sido especialmente influyentes las discusiones mantenidas con la Dr. Lidia Charroó (Centro de Neurociencias de Cuba, Cuba), el Dr. Bram Van Dun y el Dr. Fabrice Bardy (National Acoustic Laboratories, Australia), el Dr. Rafael Delgado (Intelligent Hearing Systems, FL), el Dr. Jorge Bohórquez y el Dr. Özcan Özdamar (University of Miami, FL), el Dr. Robert Burkard (University at Buffalo, NY), el Dr. Enrique A. López Poveda (Universidad de Salamanca, España), la Dr. Wafaa A. Kaf (Missouri State University, MO) y el Dr. Murad Omar Al-Momani (King Abdulaziz University Hospital, Reino de Arabia Saudí).

Igualmente, quiero dar gracias a todos los colaboradores que se han prestado voluntarios para realizar sesiones de registro de potenciales evocados auditivos de manera desinteresada, muchos de ellos en varias ocasiones. Gracias, literalmente, por haberos “dejado la piel” ayudándome.

Quiero recordar también a los estudiantes que realizaron sus proyectos fin de carrera conmigo: José Manuel Morales (2014) y Miguel Franco (2014). Su trabajo también ha sido importante en la realización de esta tesis doctoral.

Asimismo, me gustaría resaltar el alto nivel de compañerismo que he encontrado entre mis compañeros de estudios de doctorado, con los que no sólo he compartido muchísimas horas de trabajo, sino también multitud de anécdotas que siempre llevaré conmigo. En particular, gracias a Nacho Robles, a Cristi-*Nika*, a Leo Sánchez, a Roberto, a Pablo Matarán, a Carlos Medina, a Rafantástico, a Povedano, a Santiago Medina, a Alberto Olivares, a José María, a Alejandro, y a mis compañeras de despacho Natalia, Sandra y Cristina. No se pueden tener mejores compañeros.

No puedo olvidar tampoco a mis antiguos compañeros y amigos de la Universidad Europea de Madrid (UEM). Allí tuve la oportunidad de conocer a gente excepcional, con los que viví momentos que recuerdo con mucho cariño y que definieron gran parte de mi personalidad. Quiero dar las gracias a Nacho Segúin, por su generosidad, por su amistad incondicional y por ser un ejemplo de superación personal, a Carlos Suárez, a Pablo González, a Ana Gómez, a Paco González, por su carisma, por convertir cualquier conversación en algo interesante y sobre todo, por enseñarme cuál es la clave de la felicidad, a Raúl Arévalo, por contagiarme su pasión por la tecnología, a Javi Seoane, a Carmen Encuentra, a Fer, a Inmilla y a Ana Jiménez, por hacerme reír por todo, y a Alberto Luengo, por todos los momentos que hemos compartido. Igualmente, quiero agradecer la labor de mis profesores de la UEM, en especial la del Dr. Carlos Blanco, por su gran apoyo y por ser mi referente como docente universitario.

Quiero recordar también a los amigos que he tenido la suerte de conocer en mi paso por Deloitte, en especial a Jorge de la Cruz, Juan Santafé, Pablo Mansilla y Cristina García. Gracias por las partidas de mus, por las cenas en sitios tan espectaculares, por todas las excursiones por Madrid y alrededores y por esas sobremesas tan interesantes. A pesar de haber estado sólo un año con ellos, y a pesar de la distancia, han demostrado ser unos excelentes amigos.

Del mismo modo, quiero dedicar un especial agradecimiento a cada uno de mis amigos de Granada. Me resulta complicado describir con palabras el enorme cariño y afecto que tengo hacia cada uno de ellos, y lo agradecido que estoy por haberles conocido y por haber compartido (y seguir compartiendo) con ellos miles de momentos únicos e irrepetibles. A Javi Peña, Sebas y Luisra Alférez, por ser mis hermanos, a Javi Castillo, a Javi Sánchez, a Pablo Guirado y a Nono, por mantener vivo el espíritu “Class”, a Carlos Maeso, por su fantástica compañía en la estancia de Southampton, a Antonio Chaves, por ser la piedra angular del grupo y por motivarnos a todos a afrontar nuestros retos con una actitud valiente, a Antonio Viedma, por la magnífica sintonía que tenemos en la forma de ver la vida, a Pablo Luna, por acogerme con tanto entusiasmo en su casa de Nueva York, a Ángela, por tener siempre una sonrisa para cada uno de nosotros, a Samu, por poner a “trueno y relámpago” de mi lado, a Miguelito, por contar conmigo para las decisiones importantes, y a José Muñoz, por ser el mejor entrenador personal.

No puedo dejar de agradecer todo lo que han hecho mis padres por mí. Gracias por darme la vida, por darme la mejor educación, por inculcarme los valores de la constancia y del esfuerzo, por despertar en mí el interés por la ciencia, por dedicarme sus mejores años, por su cariño y su entrega diaria, por ser el espejo en el que mirarme cada día y por todos los excelentes consejos que me han dado y que me han llevado hoy a ser feliz. Gracias también al resto de mi familia, a mi tita María José, por ser mi segunda madre, a mi tito Juanjo, a mis primos Paula y Juanjo, a mis primos Roberto y Laura, a mi prima María del Mar y su familia, a mi tita Juani y a mi primo Javi y su familia. Quisiera también dar las gracias a los que ya no están, en particular a mis abuelos Dolores y Miguel, a mi abuelo Jeromo y a mi tito Juan, por haber cuidado de mí con tanto amor y tanta dulzura durante mi infancia y adolescencia.

Y por supuesto, quiero dar las gracias a Pilar, mi dos de corazones, por caminar siempre a mi lado y por estar conmigo disfrutando de miles de momentos llenos de magia y ayudándome a superar cualquier dificultad, manteniendo siempre alta mi motivación. Igualmente, desde estas líneas te pido disculpas por tantas horas de trabajo robadas para hacer esta tesis (entre otras, algún San Valentín). Sobre todo, gracias por querer compartir una vida conmigo.

A todos, muchas gracias.

Resumen

Los potenciales evocados auditivos (AEP) representan la actividad nerviosa de diferentes secciones de las vías auditivas en respuesta a un estímulo. Los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR) y los potenciales de latencia media (MLR) son AEPs utilizados en clínicas y centros de investigación de todo el mundo tanto para fines clínicos como de investigación. En esta tesis doctoral, se ha diseñado, implementado y evaluado un sistema de registro de señales ABR y MLR flexible, de alto rendimiento y de bajo coste, el cual resulta apropiado para propósitos de investigación. Además, esta tesis presenta nuevas estrategias de estimulación a alta tasa. Entre ellas, la técnica *randomized stimulation and averaging* (RSA) permite el registro de ABR y MLR a altas tasas de estimulación, superando limitaciones impuestas por la técnica convencional y presentando ciertas ventajas frente a otras técnicas de funcionalidad equivalente. RSA presenta, sin embargo, la limitación de que el jitter debe ser mayor que el periodo dominante del AEP registrado. La técnica *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA) mantiene las principales ventajas de RSA, suavizando considerablemente sus restricciones. El sistema desarrollado y las ventajas de RSA han permitido realizar por primera vez en seres humanos un estudio de los mecanismos rápidos y lentos de adaptación neuronal, obteniendo conclusiones consistentes con estudios realizados mediante experimentación animal. Finalmente, se ha desarrollado el procedimiento *fitted parametric peaks* (FPP), el cual permite evaluar de manera objetiva la calidad de señales ABR y la parametrización automática de sus principales componentes en términos de amplitud, latencia y anchura. En esta tesis doctoral se presenta la metodología seguida, la descripción de las técnicas y procedimientos desarrollados, los resultados obtenidos en los experimentos y la relevancia de las conclusiones de este trabajo.

Abstract

Auditory evoked potentials (AEP) represent the nervous activity of different sections of the auditory pathway in response to a stimulus. Auditory brainstem response (ABR) and middle latency response (MLR) are AEPs used in clinics and research centers worldwide for both clinic and research purposes. In this doctoral thesis, a flexible, high-performance and cost-efficient ABR and MLR recording system is designed, implemented and evaluated. This system is appropriate for research purposes. Additionally, this thesis presents new strategies in high-rate stimulation. The *randomized stimulation and averaging* (RSA) technique allows the recording of ABR and MLR signals at high stimulation rates, overcoming limitations imposed by the conventional stimulation technique and presenting certain advantages in comparison with other techniques of equivalent functionality. RSA presents, however, the limitation that the jitter must be greater than the dominant period of the AEP components. The *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA) technique maintains the main properties of RSA, while softening its constraints significantly. The AEP recording system and the advantages of RSA have allowed for the first time in humans the study of the fast and slow mechanisms of neural adaptation, obtaining conclusions consistent with previous animal studies. Finally, this thesis presents the *fitted parametric peaks* (FPP) procedure, which provides an automatic quality assessment of ABR signals and parameterization of its main components in terms of amplitude, latency and width. The experimental methodology, the description of the developed techniques and procedures, the results obtained in the experiments and the significance of the findings of this work are presented in detail in this doctoral thesis.

Resumen extendido

Los potenciales evocados auditivos (AEPs) representan la actividad nerviosa de las vías auditivas en respuesta a un estímulo. Existen varios tipos de AEPs en función del centro generador. Los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR) se generan en el nervio auditivo y en el tronco cerebral. Estas señales se componen de una serie de picos de voltaje que se identifican mediante números romanos secuenciales, apareciendo durante los diez primeros milisegundos desde la generación del estímulo. Aunque se pueden identificar hasta siete ondas, las principales componentes de los ABR son las ondas I, III y V. Los potenciales de latencia media (MLR) se generan en el sistema auditivo talamocortical, constando de las componentes N_a , P_a , N_b y P_b , las cuales aparecen durante los primeros cien milisegundos desde la generación del estímulo. El registro de potenciales evocados auditivos se utiliza en clínicas y centros de investigación de todo el mundo para evaluar de forma objetiva el sistema auditivo de un sujeto, para determinar el umbral de audición, para detectar ciertas patologías auditivas, e incluso, para determinar la muerte cerebral.

El proceso de registro de los potenciales evocados auditivos consiste en la presentación de una serie de estímulos a un sujeto y en el registro de la actividad eléctrica asociada mediante electrodos de superficie colocados sobre distintos puntos de la cabeza. El bajo nivel de amplitud de estas señales requiere una gran amplificación. Los potenciales evocados auditivos registrados se encuentran generalmente contaminados por artefactos de distinta naturaleza, tales como la actividad neuro-muscular del sujeto, ruido electrónico asociado a la amplificación e interferencias electromagnéticas y de radiofrecuencia. El método comúnmente utilizado para reducir los efectos de estas interferencias es el promedio de un número elevado de respuestas con la

intención de mejorar la relación señal-ruido (SNR). Existen numerosos sistemas comerciales de registro de AEPs, sin embargo, la mayoría de ellos están diseñados para aplicaciones específicas de audiolología, y no permiten el grado de flexibilidad que se requiere en actividades de investigación.

La técnica convencional de estimulación (CONV) consiste en la presentación de estímulos de forma periódica, esto es, con un intervalo entre-estímulos (ISI) constante. Esta técnica presenta la limitación de que el ISI debe ser mayor que la ventana de promediación (10 ms en ABR y 100 ms en MLR) para evitar que se produzca el solapamiento de respuestas, lo que impediría obtener el potencial evocado auditivo. Esta limitación implica que las señales ABR no se pueden obtener con la técnica CONV a tasas de estimulación superiores a 100 Hz, ni señales MLR a tasas superiores a 10 Hz. Sin embargo, el registro de estas señales a tasas superiores presenta cierto interés audiológico y neurológico, como por ejemplo el análisis del fenómeno de adaptación neuronal o la detección de ciertas patologías auditivas. Existen varias técnicas que permiten el registro de AEPs a altas tasas de estimulación, donde las respuestas evocadas se encuentran solapadas. Estas técnicas utilizan diferentes procedimientos de deconvolución, siendo las más importantes *maximum length sequence* (MLS), *quasiperiodic-sequence deconvolution* (QSD), *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD) y *least-squares deconvolution* (LSD). En estas técnicas, se procesan bloques de respuestas de manera conjunta y se asume que todos los estímulos evocan la misma respuesta auditiva, lo cual presenta una limitación en el diseño de ciertos procedimientos experimentales.

El análisis de los AEPs no es sencillo debido al ruido y a la variabilidad de la forma de onda (debida a las características propias del sujeto y a los parámetros de la estimulación, tales como la intensidad o la tasa). Usualmente, la determinación de respuesta se lleva a cabo de manera subjetiva por uno o varios audiolólogos expertos. No obstante, el uso de

técnicas objetivas en la evaluación de estas señales incorpora ciertas ventajas, tales como la eliminación del sesgo derivado de las interpretaciones subjetivas, proporcionando un análisis sistemático universal. Existen una serie de técnicas que proporcionan un análisis objetivo de estas señales, siendo las más relevantes (a) la técnica basada en el coeficiente de correlación (r), la cual evalúa la presencia de respuesta considerando su grado de reproducibilidad; (b) la técnica basada en el ratio de la potencia del registro promediado y la varianza de un punto único (*single-point*) de la respuesta (F_{sp}), la cual proporciona una estimación de la calidad en términos de SNR; y (c) la técnica basada en la correlación cruzada de una señal de test y una plantilla predefinida (Cross Corr). La principal limitación de estas técnicas reside en que la técnica basada en el coeficiente de correlación requiere un segundo registro, duplicando el tiempo de duración de la prueba; que la técnica basada en F_{sp} requiere el EEG completo para poder implementarse offline; y que el uso de la técnica Cross Corr está restringido a unas condiciones particulares de registro totalmente protocolizadas. Además, las técnicas F_{sp} y r presentarían una evaluación positiva incorrecta ante un registro contaminado con un artefacto sincronizado con el estímulo.

Las actividades que se han llevado a cabo en esta tesis doctoral giran en torno a cuatro líneas de investigación: (a) el desarrollo de un sistema avanzado de registro de AEPs apropiado para propósitos de investigación; (b) el desarrollo de nuevas técnicas de estimulación y procesamiento que permitan el registro de AEPs a altas tasas de estimulación; (c) la aplicación del sistema de registro y de las técnicas propuestas para realizar un estudio de la adaptación neuronal; y (d) el desarrollo de un procedimiento automático que permita evaluar la calidad de AEPs con el fin de, entre otras aplicaciones, realizar comparaciones objetivas del rendimiento del sistema y de las técnicas desarrolladas. En esta tesis doctoral, se ha concebido una arquitectura modular de registro de AEPs. Esta arquitectura está formada por módulos softwa-

re y hardware independientes que realizan una función específica de los procesos de generación de la secuencia de estimulación, presentación de los estímulos, registro del electroencefalograma (EEG) y procesado digital de las respuestas. Esta concepción modular aporta la flexibilidad necesaria en numerosas actividades de investigación. Además, se ha diseñado, implementado, caracterizado y evaluado una unidad de amplificación de elevada ganancia y bajo nivel de ruido, apropiada para el registro de AEPs. Esta unidad de amplificación se ha comparado con el amplificador comercial *portable bioamplifier BMA-200* (CWE, Inc., Ardmore, PA), obteniendo el prototipo desarrollado un rendimiento ligeramente superior. Dentro de este marco, se ha desarrollado un sistema de registro de señales ABR y MLR basado en la arquitectura modular propuesta y en la unidad de amplificación desarrollada. En comparación con el sistema de registro comercial de uso clínico GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN), el sistema desarrollado: (a) presenta un mayor grado de flexibilidad, lo cual resulta apropiado para propósitos de investigación; (b) es portátil, eliminando la necesidad de estar conectado a la red eléctrica; (c) el coste de implementación es significativamente inferior; y (d) permite el registro de señales ABR y MLR de calidad similar. El sistema desarrollado ha permitido realizar toda la experimentación diseñada en esta tesis doctoral. El desarrollo, caracterización y evaluación del rendimiento de este sistema de registro de AEPs se ha propuesto, además, como una actividad de laboratorio utilizando el modelo pedagógico basado en el aprendizaje experimental, la cual puede resultar de utilidad educativa en ciertas titulaciones universitarias relacionadas con la biomedicina, ingeniería electrónica, ingeniería de telecomunicación, ingeniería informática, y audiolgía.

Esta tesis presenta las técnicas *randomized stimulation and averaging* (RSA) e *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA), que permiten el registro de respuestas ABR y MLR evocadas a altas tasas de estimulación. La técnica RSA consiste en el promediado de respuestas evocadas auditivas correspondientes a un tren de estímulos

cuyos ISI varían de forma aleatorizada conforme a una distribución de probabilidad predefinida (estimulación aleatorizada). Esta técnica incluye un proceso de blanking digital que considera valores nulos las muestras del EEG contaminadas por artefacto de estimulación. Al contrario de las técnicas MLS, QSD, CLAD y LSD, RSA no realiza la deconvolución de respuestas solapadas, y por tanto, esta técnica necesita reducir las interferencias derivadas de la superposición de respuestas adyacentes. Este tipo de interferencias se pueden reducir mediante la promediación siempre y cuando el jitter¹ de la secuencia de estimulación sea suficientemente grande, permitiendo que las componentes positivas y negativas de estas interferencias puedan cancelarse con la promediación. La técnica I-RSA realiza la estimación y eliminación de las interferencias asociadas a respuestas adyacentes superpuestas mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo. Cada iteración realiza una mejor estimación del AEP. Al igual que en RSA, la generación de secuencias de estimulación está basada en estimulación aleatorizada. El rendimiento de RSA se ha evaluado mediante una comparación de la calidad de registros ABR obtenidos con las técnicas QSD y CONV. Los resultados de este estudio sugieren: (a) que la calidad del registro disminuye conforme disminuye el ISI (cuando la tasa de estimulación aumenta) debido a la reducción de la amplitud de la respuesta; (b) que la calidad de las señales ABR registradas con RSA y CONV es similar, con la ventaja de RSA que puede registrar señales ABR a tasas superiores a 100 Hz; y (c) que la calidad de las respuestas registradas con RSA es ligeramente superior a las obtenidas con QSD, especialmente a altas tasas de estimulación. El rendimiento de la técnica I-RSA se ha evaluado mediante dos experimentos con señales ABR y MLR reales y simuladas obtenidas a varias tasas con secuencias de estimulación aleatorizadas de diferentes condiciones de jitter. Los resultados de este estudio indican que la técnica RSA puede ser utilizada de forma eficiente en el registro

¹El jitter representa una medida de dispersión frente a la presentación periódica de los estímulos.

de AEPs siempre y cuando el jitter de las secuencias de estimulación aleatorizada sea mayor que el periodo dominante de las componentes de los AEPs. Cuando esta premisa no se cumple, las componentes positivas y negativas de las interferencias asociadas con respuestas superpuestas podrían no ser canceladas mediante la promediación, y la estimación del AEP resultante no sería fiable. La técnica I-RSA mantiene las ventajas de RSA: (a) permite un control preciso de la distribución del jitter, (b) las secuencias de estimulación son fáciles de generar, y (c) permite un procesamiento individual de respuestas. Adicionalmente, I-RSA suaviza considerablemente la restricción de un jitter mínimo de RSA.

En esta tesis se han utilizado el sistema de registro y las técnicas de estimulación a alta tasa desarrolladas para llevar a cabo un estudio que ha permitido el análisis de los mecanismos rápidos y lentos de la adaptación neuronal por primera vez en seres humanos. En este estudio, se registraron sobre un conjunto de sujetos señales ABR de referencia obtenidas mediante la técnica RSA a una tasa de estimulación baja (ISIs largos) y a una tasa de estimulación alta (ISIs cortos). Para las señales ABR de test se utilizaron secuencias de estimulación con ISIs largos y cortos distribuidos de manera aleatoria. La técnica de separación de respuestas presentada en este estudio permitió la clasificación de respuestas de acuerdo con su ISI anterior. De este modo, se obtuvieron señales ABR separadas de ISIs largos y cortos mediante la promediación de las respuestas pertenecientes a cada uno de los grupos. En este estudio se barajaron dos hipótesis. Si los mecanismos rápidos de adaptación predominasen sobre los lentos, se observaría que las señales ABR separadas son iguales a sus correspondientes ABR de referencia (o de forma equivalente, los dos ABR separados son diferentes) puesto que la morfología de la respuesta estaría influenciada en mayor medida por el ISI del estímulo anterior. Por el contrario, si los mecanismos lentos de adaptación predominasen sobre los rápidos, se observaría que las señales ABR separadas son diferentes a sus correspondientes ABR de referencia y que ambos

ABR separados son similares, puesto que la morfología de la respuesta estaría fuertemente determinada por la tasa de estimulación promedio de un número elevado de estímulos anteriores (pero no por el ISI del estímulo anterior). Los resultados de este estudio indican que la mayor parte de los sujetos presentan una situación intermedia entre estas dos hipótesis, sugiriendo que tanto los mecanismos rápidos como los lentos influyen la morfología de la respuesta auditiva. Estos resultados son consistentes con estudios previos de otros investigadores realizados en animales mediante técnicas invasivas.

El rendimiento del sistema desarrollado y de las técnicas de estimulación propuestas se puede evaluar mediante el análisis de señales AEP. Sin embargo, el análisis subjetivo de estas señales presenta problemas de uniformidad entre evaluadores y las técnicas automáticas disponibles presentan ciertas limitaciones. En este sentido, en esta tesis se describe y se evalúa la técnica *fitted parametric peaks* (FPP), un nuevo enfoque de evaluación automática de la calidad y parametrización de picos basado en el uso de plantillas. El enfoque de la técnica FPP consiste en la búsqueda de la latencia, anchura y amplitud de un pico paramétrico, de morfología similar a la de las ondas de las señales ABR, que mejor se ajusta a las componentes más robustas de las señales ABR: ondas III y V. El rendimiento de la técnica FPP se ha evaluado en este estudio mediante dos experimentos. En el primer experimento, se estimaron las latencias y amplitudes de las ondas III y V de forma manual por un audiólogo experto y de forma automática mediante la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas a varias tasas de estimulación. Este análisis sugiere que la técnica FPP proporciona resultados más consistentes que el procedimiento manual, posiblemente debido al hecho de que FPP basa la estimación de los parámetros considerando un intervalo de la respuesta, en vez de muestras aisladas, lo cual hace a la técnica FPP menos sensible al ruido. En el segundo experimento, el rendimiento de FPP se comparó con los procedimientos de evaluación automática de la calidad más comunes: el coeficiente de correlación (r), F_{sp} , y la correlación cruzada con

una plantilla predefinida (Cross Corr). Estas técnicas de evaluación automática de la calidad fueron comparadas con una evaluación subjetiva proporcionada por cinco expertos. Los resultados de este test muestran que aunque todas las técnicas automáticas presentan altos coeficientes de correlación con la evaluación subjetiva promedio, FPP permanece como la técnica que más se aproxima a la evaluación subjetiva promedio de los evaluadores. Además, estos resultados indican que existe un sesgo importante entre los evaluadores, lo cual evidencia que la reproducibilidad de las evaluaciones visuales no es alta, poniendo de manifiesto la conveniencia de utilizar técnicas automáticas.

Finalmente, en esta tesis se realiza un resumen de las principales actividades de investigación realizadas, se identifican las principales aportaciones, se presentan las principales conclusiones obtenidas a partir de los resultados experimentales, y se enumeran una serie de líneas de trabajo futuro con las que continuar las actividades de esta investigación.

Extended summary

Auditory evoked potentials (AEP) represent the nervous activity of the auditory pathway in response to a stimulus. There are different types of AEPs according to their generator site. The auditory brainstem response (ABR) is an AEP generated in the auditory nerve and in the brainstem. This signal is composed of a number of voltage peaks which are identified with sequential Roman numerals, occurring during the first ten milliseconds from stimulus onset. Although up to seven peaks can be identified, the most prominent components are waves I, III and V. The middle latency response (MLR) is generated in the thalamocortical auditory system. MLR signals include the components N_a , P_a , N_b and P_b , which appear during the first hundred milliseconds from stimulus onset. The recording of these signals is used in clinics and research centers worldwide to objectively assess the auditory system of a subject, to determine hearing threshold, to detect certain auditory pathologies, and even, to determine brain death.

The AEP recording process consists in the presentation of a number of stimuli to a test subject and the recording of the electrical activity associated with each stimulus (sweep) through surface electrodes placed on the skin at different positions on the head. The low amplitude of these signals requires a large amplification. The recorded auditory evoked potentials are usually contaminated by artifacts of different nature, such as neuro-muscular activity of the subject, electronic noise derived from amplification and electromagnetic and radio-frequency interferences. The most common method to reduce the effects of these interferences is the average of a large number of auditory responses in order to improve the signal-to-noise ratio (SNR). There exist several commercial AEP recording systems, however, most of them are

designed for specific audiology applications, and do not provide the flexibility required in research.

The conventional stimulation technique (CONV) consists in the presentation of a number of stimuli periodically presented, i.e., with a fixed inter-stimulus interval (ISI). This technique presents the limitation that the ISI must be greater than the averaging window (i.e, 10 ms for ABRs and 100 ms for MLRs) to avoid the responses to be overlapped. Otherwise, recovering the transient AEP would be mathematically impossible. This limitation means that ABR signals cannot be obtained with the CONV technique at stimulation rates higher than 100 Hz nor MLRs at rates higher than 10 Hz. However, the recording of these signals at higher rates presents certain audiological and neurological interest, such as the analysis of neural adaptation phenomena and the detection of certain pathologies. There are several techniques that allow the recording of AEPs at high stimulation rates, in which sweeps are usually overlapped. These techniques use different deconvolution techniques, being the most important the following techniques: *maximum length sequence* (MLS), *quasiperiodic-sequence deconvolution* (QSD), *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD) and *least-squares deconvolution* (LSD). These techniques process blocks of sweeps and assume that each stimulus evoke the same response, which is a limitation to design certain experimental procedures.

The analysis of AEPs is not usually straightforward because of noise and the variability on the morphology of AEPs (due to the characteristics of the subject and the stimulation settings, such as stimulus level or rate. Response detection is typically carried out subjectively by an experienced audiologist. However, the use of automatic procedures in the assessment of these signals incorporates several advantages, such as reducing the bias derived from subjective interpretations of these signals, providing a universal systematic analysis. There are several techniques that provide an objective analysis of AEPs, being the most commonly used in clinical systems (a) the technique ba-

sed on the correlation coefficient (r), which evaluates the presence of the response considering the reproducibility of two signals recorded in the same conditions; (b) the technique based on the ratio of the power of the averaged recording and the variance of a single point across sweeps (F_{sp}), which evaluates the quality in terms of SNR; and (c) the cross correlation of a test signal with a predefined template (Cross Corr). However, the technique based on the correlation coefficient requires a second recording, which doubles the recording test time; the technique based on F_{sp} requires the recording of the full electroencephalogram to be implemented offline; and the use of the Cross Corr technique is constrained to a particular protocolized stimulation and recording settings. Furthermore, the F_{sp} and r techniques would provide an inaccurate positive evaluation if a recording is contaminated by a strong artifact synchronized with the stimulus.

The research activities carried out in this doctoral thesis belong to one out of the following four main fields: (a) the development of an AEPs recording system appropriate for research purposes; (b) the development of stimulation and processing techniques that allow AEPs to be recorded at high stimulation rates; (c) the application of the proposed AEP recording system and high-rate strategies to carry out a study of neural adaptation; and (d) the development of automatic procedures that provide an objective evaluation of the quality of AEP signals in order to, among other applications, assess the performance of the AEP recording system and high-rate stimulation techniques developed in this thesis.

In this doctoral thesis, a modular architecture for recording AEP signals was conceived. This architecture is made of software and hardware independent modules, each of them performing a specific function either in the stimulation sequence generation, in the presentation of the stimuli, in the recording of the electroencephalogram (EEG) or in the digital processing of the auditory responses. The modular conception of this architecture provides the flexibility required in many

research activities. Furthermore, a high-gain and low-noise amplifier, appropriate for AEPs recording, was designed, implemented, characterized and evaluated. This amplification unit was compared with the commercial amplifier *portable bioamplifier BMA-200* (CWE, Inc., Ardmore, PA), presenting the prototype a notably superior performance. In this framework, an ABR and MLR recording system was developed based on the proposed modular architecture and on the amplification unit. Compared to the commercial recording system *GSI Audera* (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN), the developed AEP recording system: (a) presents a higher degree of flexibility, which results appropriate for research purposes; (b) is portable, which removes the need for being plugged to the electrical network; (c) the implementation cost is significantly lower; and (d) allows the recording of similar quality ABR and MLR signals. This system has allowed all experimental designs of this doctoral thesis to be implemented. The development, characterization and evaluation of the performance of this AEP recording system is proposed, additionally, as a laboratory activity using the pedagogical model based on experiential learning, which may have educational advantages in certain technical profile degrees with an approach to biomedical applications, such as Electronic Engineering, Telecommunication Engineering, Computer Sciences and Audiology.

This thesis presents the *randomized stimulation and averaging* (RSA) and *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA) techniques, which allow the recording of ABR and MLR signals at high stimulation rates. The RSA technique consists in the average of auditory responses corresponding to a burst of stimuli whose ISI varies randomly according to a predefined probability distribution along the entire stimulation sequence (randomized stimulation). This technique includes a digital blanking process that considers as null values any EEG samples contaminated by the stimulus artifact. In contrast to the MLS, QSD, CLAD and LSD, RSA does not perform deconvolution, thus this technique must deal with interference derived from over-

lapping adjacent responses. This type of interference can be reduced by averaging, provided that the jitter¹ of the stimulation sequence is large enough to enable positive and negative components of this interference to be cancelled out. The I-RSA technique includes estimation of the interference associated with overlapping responses, subtraction of this interference from the EEG recorded, and re-estimation of the AEP. Each iteration leads to a better estimate of the AEP. As in RSA, the generation process of stimulation sequences in I-RSA is based on randomized stimulation. The performance of the RSA technique was evaluated through a comparison of the quality of ABR responses acquired with QSD and CONV. The results of this study suggest: (a) that the quality degrades when the ISI decreases (when the stimulation rate increases) because of the reduction of the amplitude of the response; (b) that the quality of ABR signals recorded using RSA and CONV is very similar, but with the advantage for RSA of being able to record ABR at rates higher than 100 Hz; and (c) that the quality of the responses recorded with RSA is slightly better than that of the QSD responses, especially at higher stimulation rates. The performance of the I-RSA technique was analyzed by two experiments with both real and computer simulated ABR and MLR signals obtained at different rates and jittering conditions. The results of this study indicate that RSA can be efficiently used for recording AEPs provided that the amount of jitter of the randomized stimulation sequence is greater than the dominant period of the ABR/MLR components. When this premise is not fulfilled, positive and negative components of the interference associated with overlapping responses cannot be cancelled out in the averaging process, and the resulting AEP will not be reliable. The performance of I-RSA maintains all the advantages of RSA: (a) it allows the jitter distribution to be controlled with precision, (b) stimulation sequences are easy to generate, and (c) it allows

¹The jitter of a stimulation sequence measures the amount of dispersion of the ISI in contrast to a periodical presentation of stimuli.

responses to be processed separately. Additionally, I-RSA significantly smooths the restrictions of a minimum jitter.

The AEP recording system and the high-rate stimulation techniques developed in this thesis were used to carry out a study that has allowed for the first time in humans the study of the fast and slow mechanisms of neural adaptation. In this study, ABR signals were recorded as reference by the RSA technique at a low stimulation rate (long ISIs) and at a high stimulation rate (short ISIs). In addition, stimulation sequences composed of both long and short ISIs randomly distributed were used to obtain the ABR test signals. The separated responses technique developed in this study allowed the categorization of sweeps according to their previous ISI. Therefore, two separated ABR signals could be obtained by the average of the sweeps belonging to the long ISI and short ISI groups. Two hypotheses were taken under consideration in this study. If the fast mechanisms of adaptation prevailed over the slow mechanisms, the separated ABR signals would be similar to their corresponding reference ABR signals (both separated ABRs would be different) since the morphology of the response would be influenced in a greater extent by the ISI of the preceding stimulus. On the other hand, if the slow mechanisms of adaptation prevailed over the fast mechanisms, the separated ABR signals would be different to their corresponding recorded ABR signals and both separated ABRs would be similar because the morphology of the response would be mainly determined by the averaged stimulation rate of several preceding stimuli (but not by the ISI of the preceding stimulus). The results of this study indicate that most of the subjects present a situation in between both hypotheses, which suggests that both fast and slow mechanisms of adaptation influence the morphology of the auditory response. These results are consistent with previous animal studies from different researchers.

The performance of the AEP recording system and the high-rate stimulation strategies developed in this thesis can be assessed by the

analysis of AEP signals. However, the subjective analysis of these signals manifests problems of standardization and the available automatic techniques present certain limitations. In this framework, this thesis describes and evaluates the performance of the *fitted parametric peaks* (FPP) technique, a new approach for automatic quality assessment and peak parameterization based on the use of templates. The approach of FPP consists of the search of the latency, width, and amplitude of a parametric peak, similar in morphology to an ABR wave that best fits the most robust waves of the ABR, waves III and V. The performance of FPP was evaluated in this study by two experiments. In the first experiment, the latencies and amplitudes of waves III and V were estimated manually by an audiologist and automatically by FPP in ABR signals obtained from eight normal hearing subjects at different stimulation rates. This analysis shows that the FPP technique provides more consistent results than the manual procedure, possibly due to the fact that FPP bases the estimation of the parameters considering an interval of the response, rather than isolated samples, which makes the FPP technique less sensitive to noise. In the second experiment, the performance of FPP was contrasted with the most common automatic quality evaluation procedures: the correlation coefficient (r), the Fsp, and the cross correlation with a predefined template waveform (Cross Corr). These automatic quality evaluation techniques were compared to a subjective evaluation provided by five experts. The results of this test revealed that although all automatic techniques present high correlation coefficients with the averaged subjective assessment, FPP remains as the technique that best approaches an averaged subjective evaluation. Furthermore, these results point out that there is an important bias among the evaluators, which evidences that the reproducibility of visual judgments is not high, revealing the convenience of using automatic procedures. Finally, this document presents (a) a summary of the main research activities carried out in this doctoral thesis, (b) the main contributions

to science, (c) the main conclusions derived from experimental results, and (d) a number of research lines to be addressed in future work.

Índice general

Índice general	XXXV
Índice de figuras	XLI
Índice de tablas	LXI
Acrónimos y abreviaturas	LXVII
1. Introducción	1
1.1. Potenciales evocados auditivos	1
1.2. Objetivos de la tesis	7
1.3. Principales aportaciones	8
1.4. Producción científica	10
1.5. Organización de la tesis	15
1.6. Aprobación del comité ético	17
2. Estado del arte	19
2.1. Fisiología del sistema auditivo periférico	20
2.1.1. Breve historia	20
2.1.2. El oído externo y oído medio	20
2.1.3. El oído interno	23
2.1.3.1. La cóclea	24
2.1.3.2. La membrana basilar	25
2.1.3.3. El órgano de Corti	27
2.1.3.4. Células ciliadas externas	28
2.1.3.5. Células ciliadas internas	31

ÍNDICE GENERAL

2.1.3.6.	La membrana tectoria	32
2.1.3.7.	Inervación coclear	32
2.1.3.8.	Sistema de realimentación	33
2.1.3.9.	Transducción mecano-eléctrica	34
2.1.3.10.	Generación del potencial de acción	37
2.1.3.11.	Potenciales cocleares	37
2.1.4.	El nervio coclear	38
2.2.	Potenciales evocados auditivos	41
2.2.1.	ECochG	42
2.2.2.	ABR	47
2.2.3.	MLR	52
2.3.	Instrumentación y parámetros de registro	55
2.3.1.	Descripción general del proceso de registro de AEPs	55
2.3.2.	Parámetros de estimulación	57
2.3.2.1.	Estimulación acústica	57
2.3.2.2.	Intensidad	58
2.3.2.3.	Tasa	59
2.3.2.4.	Polaridad	60
2.3.3.	Transductor	61
2.3.4.	Electrodos	65
2.3.5.	Amplificación diferencial	66
2.3.6.	Filtrado	67
2.3.7.	Promediación	68
2.3.8.	Resumen de parámetros de registro	71
2.4.	Técnicas de estimulación a alta tasa	75
2.4.1.	Maximum length sequence (MLS)	76
2.4.2.	Continuous loop averaging deconvolution (CLAD)	78
2.4.3.	Quasi-periodic sequence deconvolution (QSD)	80
2.4.4.	Least-squares deconvolution (LSD)	81
2.5.	Detección de la actividad neuronal	83
2.5.1.	Métodos subjetivos (visuales)	83
2.5.1.1.	Evaluación por un observador	84
2.5.1.2.	Replicación de la respuesta	84

2.5.1.3.	Seguimiento de la respuesta	85
2.5.1.4.	Evaluación por múltiples observadores	85
2.5.2.	Técnicas objetivas (automáticas)	86
2.5.2.1.	Correlación temporal de dos registros	86
2.5.2.2.	Reconocimiento de plantillas	87
2.5.2.3.	Estimación estadística de la SNR	87
3.	Sistema de registro de respuestas evocadas auditivas	91
3.1.	Introducción	92
3.2.	Arquitectura de registro de respuestas evocadas auditivas	93
3.3.	Unidad de amplificación	99
3.3.1.	Diseño y caracterización	99
3.3.2.	Comparación del amplificador diseñado con el amplificador comercial BMA-200	106
3.4.	Sistema de registro para señales ABR y MLR	112
3.4.1.	Diseño y evaluación	112
3.4.2.	Comparación del sistema desarrollado con un sistema de registro comercial de uso clínico	120
3.5.	Enfoque educacional	124
3.6.	Discusión	130
4.	Técnicas de estimulación y procesado basadas en estimulación aleatorizada	135
4.1.	Introducción	135
4.2.	Técnicas basadas en estimulación aleatorizada	140
4.2.1.	Randomized stimulation and averaging (RSA)	140
4.2.2.	Iterative - randomized stimulation and averaging (I-RSA)	149
4.3.	Evaluación de la técnica RSA	156
4.3.1.	Material y métodos	156
4.3.2.	Resultados	159
4.3.2.1.	Selección de la secuencia de estimulación	159
4.3.2.2.	Comparación RSA / QSD / CONV	161
4.3.2.3.	Análisis de latencias y amplitudes medidas con RSA	162

ÍNDICE GENERAL

4.4.	Evaluación de la técnica I-RSA	169
4.4.1.	Material y métodos	169
4.4.2.	Resultados	172
4.4.2.1.	Experimento 1	172
4.4.2.2.	Experimento 2	181
4.5.	Análisis de la reducción del tiempo de exploración mediante la técnica RSA	192
4.5.1.	Material y métodos	193
4.5.2.	Resultados	194
4.6.	Discusión	195
5.	Análisis de los mecanismos de adaptación neuronal	211
5.1.	Introducción	211
5.2.	Material y métodos	215
5.2.1.	Registro del EEG	215
5.2.2.	ABRs obtenidos con RSA	216
5.2.3.	RSA con separación de respuestas	217
5.2.4.	Descripción de los experimentos	219
5.3.	Resultados	220
5.4.	Discusión	243
6.	Detección de respuesta y evaluación automática de la calidad	247
6.1.	Introducción	247
6.2.	Fitted parametric peaks (FPP)	250
6.3.	Evaluación de la técnica	254
6.3.1.	Registro de EEGs y procesamiento de señal	254
6.3.2.	Experimento 1	255
6.3.2.1.	Material y métodos	255
6.3.2.2.	Resultados	256
6.3.3.	Experimento 2	266
6.3.3.1.	Material y métodos	266
6.3.3.2.	Resultados	269
6.4.	Aplicación de FPP	273

6.4.1. Experimento 1	274
6.4.1.1. Material y métodos	274
6.4.1.2. Resultados	274
6.4.2. Experimento 2	277
6.4.2.1. Material y métodos	277
6.4.2.2. Resultados	277
6.4.3. Experimento 3	279
6.4.3.1. Material y métodos	279
6.4.3.2. Resultados	279
6.5. Discusión	280
7. Conclusiones	287
7.1. Resumen	287
7.2. Aportaciones de la tesis doctoral	291
7.3. Conclusiones	293
7.4. Trabajo futuro	296
8. Conclusions	297
8.1. Summary	297
8.2. Contributions of this thesis	301
8.3. Conclusions	303
8.4. Future work	306
Referencias	307
A. Rutinas software	341
A.1. Ejemplo de rutina software que implementa el proceso de registro de señales ABR y MLR mediante el método de estimulación convencional	341
A.2. Ejemplo de rutina software que implementa la generación de secuencias basadas en estimulación aleatorizada utilizando una distribución uniforme de probabilidad	344
A.3. Ejemplo de rutina software que implementa el método RSA	345
A.4. Ejemplo de rutina software que implementa el método I-RSA	346

ÍNDICE GENERAL

A.5. Ejemplo de rutina software que implementa el método FPP	347
B. Influencia del número de respuestas promediadas en la calidad del registro AEP	349
C. Evaluación del sistema de registro desarrollado mediante un estudio clínico	351

Índice de figuras

2.1. Anatomía general del sistema auditivo periférico.	21
2.2. Representación esquemática del sistema de adaptación de impedancias del oído medio. P_{tm} , presión en la membrana timpánica; P_{ow} , presión en la ventana oval; A_{tm} , superficie de la membrana timpánica; A_{ow} , superficie de la ventana oval; L_m , longitud del martillo; L_i , longitud del yunque. Figura adaptada a partir de [Evans, 1982; Hall, 2007].	22
2.3. Diagrama simplificado de la estructura coclear.	24
2.4. Diagrama de la sección de la cóclea.	25
2.5. Fotografía electrónica del tejido óseo de la cóclea de una chinchilla [Harrison & Mount, 1999]. OW, ventana oval; RW, ventana redonda; ST, escala timpánica; SV, escala vestibular. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Dr. Robert V. Harrison y Dr. Richard Mount (Auditory Science Lab, The Hospital for Sick Children & University of Toronto).	26
2.6. (A) Diagrama del desplazamiento de la membrana basilar en función de la frecuencia del estímulo. (B) Diagrama de frecuencias características asociadas a diferentes secciones de la cóclea.	27
2.7. Diagrama del órgano de Corti.	28

ÍNDICE DE FIGURAS

2.8. (A) Fotografía electrónica de las hileras de células ciliadas internas y externas. (B) Detalle de las hileras de OHCs e IHCs. ET, Escala timpánica. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Dr. Robert V. Harrison y Dr. Richard Mount (Auditory Science Lab, The Hospital for Sick Children & University of Toronto).	29
2.9. Fotografía de una célula ciliada externa y de la estructura de soporte. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Prof. David N. Furness (Institute for Science and Technology in Medicine, Keele University).	30
2.10. Fotografía de los cilios de una célula ciliada externa. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Prof. David N. Furness (Institute for Science and Technology in Medicine, Keele University).	31
2.11. Modelo conceptual que muestra cómo el desplazamiento de la membrana basilar puede ser amplificado mediante los procesos activos impulsados por las OHCs. Figura adaptada a partir de [Pickles, 1992].	34
2.12. Diagrama que muestra la apertura de los canales iónicos en función del movimiento de los cilios.	35
2.13. Diagrama que esquematiza el proceso de liberación de neurotransmisor debido a la apertura de canales iónicos.	36
2.14. Respuesta de las fibras del nervio auditivo frente a un estímulo. (A) Diagrama de disparos a lo largo del tiempo de una fibra nerviosa en función de un estímulo tonal (adaptado a partir de Evans [1975]). (B) Histograma periestímulo (PSTH) frente a un estímulo tonal (adaptado a partir de Meddis [1988]; Westerman [1985]). (C) PSTH de un estímulo de comienzo gradual (izquierda) frente a un estímulo de comienzo abrupto (derecha) (adaptado a partir de Delgutte [1980]).	39
2.15. Representación sintética del nivel de presión sonora que provoca la activación de una fibra por encima de su actividad espontánea. Figura adaptada a partir de [Temchin <i>et al.</i> , 2008].	40

2.16. Formas de onda representativas de las principales categorías de potenciales evocados auditivos abordadas en esta tesis: (A) electrocolegrafía (ECochG), (B) potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR), y (C) potenciales de latencia media (MLR). Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].	43
2.17. (A) Esquema de las principales estructuras del tronco cerebral. (B) Esquema de los sitios generadores de las componentes de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. MGB, cuerpo geniculado medio; IC, colículo inferior; LL, leminisco lateral; NLL, núcleo del leminisco lateral; SOC, complejo olivar superior; CN, núcleo coclear. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].	48
2.18. Diagrama de la instrumentación y factores influyentes en el registro de potenciales evocados auditivos. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].	56
2.19. Representación temporal y frecuencial de un clic de 100 μs de duración.	58
2.20. Diagrama de la secuencia de eventos relacionados con la activación del oído mediante estímulos presentados con polaridad de condensación y rarefacción. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].	62
2.21. Fotografía del auricular de inserción Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL, USA). En esta fotografía se pueden apreciar los transductores, el tubo acústico y acopladores de espuma de distintos tamaños.	63
2.22. Respuesta a un clic de 0.1 ms de duración y 1 V de amplitud de los auriculares supra-aurales TDH-49 y los auriculares de inserción Etymotic ER-3A. En esta figura se observa que los auriculares ER-3A presentan una menor resonancia ante el mismo estímulo y el retardo de aproximadamente 1 ms producido por el efecto del tubo acústico. Figura adaptada a partir de [Etymotic Research, 2012].	64
2.23. Atenuación interaural de los auriculares supra-aurales TDH-49 y los auriculares de inserción Etymotic ER-3A a distintas frecuencias. Figura adaptada a partir de [Etymotic Research, 2012].	64

ÍNDICE DE FIGURAS

2.24. Esquema del proceso de promediación de respuestas. El tamaño de la ventana de promediación es fijo (A+B). A, intervalo pre-estímulo; B, intervalo post-estímulo; ISI, intervalo entre-estímulos. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].	69
2.25. La varianza de un punto elegido al azar sobre la ventana de promediación a lo largo de todas las respuestas auditivas registradas determina la potencia de ruido en la técnica Fsp.	89
3.1. Esquema general del proceso de registro de potenciales evocados auditivos.	92
3.2. Diagrama de módulos de la arquitectura de registro de respuestas evocadas auditivas.	94
3.3. Ejemplo de interfaz gráfica de usuario que puede implementarse en la arquitectura modular. Esta plataforma interactiva permitiría a un usuario gestionar la adquisición de respuestas evocadas auditivas mediante una interfaz sencilla, intuitiva y amigable.	98
3.4. Circuito electrónico del amplificador.	100
3.5. Diagrama de Bode del amplificador para la configuración de registro de ABR y MLR.	101
3.6. Señal de entrada vs señal de salida del amplificador en configuración de registro de ABR.	101
3.7. Fotografía de las pistas del circuito impresas sobre una placa de baquelita.	103
3.8. Fotografía del circuito con los componentes electrónicos soldados.	103
3.9. Fotografía del interior de la unidad de amplificación.	104
3.10. Fotografía del exterior de la unidad de amplificación.	105
3.11. Imagen del proceso de análisis del rendimiento del amplificador BMA-200.	106
3.12. Configuración para el test de análisis de ruido para el amplificador BMA-200 (A) y para el prototipo (B).	107
3.13. Representación temporal y frecuencial del ruido generado por una resistencia de 4.7 k Ω amplificado por BMA-200.	108

3.14. Representación temporal y frecuencial del ruido generado por una resistencia de 4.7 k Ω amplificado por el prototipo.	108
3.15. Fondo de ruido en función del número de segmentos de ruido promediados para ambos amplificadores.	109
3.16. Señales ABR obtenidas con un número diferente de promedios registrados con el prototipo.	110
3.17. Señales ABR obtenidas con un número diferente de promedios registrados con el BMA-200.	111
3.18. Fotografía de los módulos hardware del sistema de registro de señales ABR y MLR (derecha).	112
3.19. Elementos involucrados en el proceso de registro de un pseudopotencial.	114
3.20. Registro de señales de baja amplitud sintetizadas artificialmente con una morfología similar a señales ABR y MLR (pseudopotenciales).	114
3.21. Influencia del número de respuestas auditivas promediadas en la calidad de las señales ABR y MLR registradas.	115
3.22. Señales ABR obtenidas en un sujeto a diferentes intensidades de estimulación.	116
3.23. Señales ABR obtenidas en un conjunto de 8 sujetos a diferentes intensidades de estimulación.	119
3.24. Señales ABR del sujeto 1 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	121
3.25. Señales ABR del sujeto 2 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	122
3.26. Señales ABR del sujeto 3 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	122
3.27. Señales ABR del sujeto 4 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	123

ÍNDICE DE FIGURAS

- 3.28. Señales ABR del sujeto 5 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades. 123
- 3.29. Resultados del test de conocimiento antes y después de la sesión de laboratorio. Esta figura muestra que el porcentaje de preguntas contestadas de forma correcta incrementa después de la sesión de laboratorio. 128
- 4.1. (A) Ejemplo de señal de estimulación en la técnica CONV. Los estímulos están presentados con un periodo constante de 22 ms, mayor que la ventana de promediación (10 ms). (B) Ejemplo de señal de estimulación aleatorizada con la técnica RSA con un ISI_{4-8} . En este caso, el ISI es inferior a la ventana de promediación. (C) Histograma del ISI de una secuencia de estimulación cuyos ISI se ajustan a una distribución uniforme de probabilidad entre 4 y 8 ms (ISI_{4-8}). 141
- 4.2. Ilustración del proceso de estimación de una señal ABR mediante la técnica RSA. (A) Señal de estimulación ISI_{8-12} . (B) Señal de sincronización $s(n)$. (C) EEG digitalizado $y(n)$ (en este ejemplo, el EEG ha sido sintetizado a partir de una señal ABR real). (D) Efecto del blanking digital, $b(n) \cdot y(n)$: segmento de EEG en el que el artefacto de estimulación es eliminado de la promediación. (E) Estimación de la señal ABR $\hat{x}(j)$. Frecuencia de muestreo: $f_S = 25$ kHz; ventana de promediación: $J = 250$ muestras (10 ms). 143
- 4.3. Función de autocorrelación (abajo) de una señal ABR de alta calidad (arriba). Esta figura muestra que el periodo dominante de las señales ABR es de unos 2 ms. 145
- 4.4. Función de autocorrelación (abajo) de una señal MLR de alta calidad (arriba). Esta figura muestra que el periodo dominante de las señales ABR es de unos 25 ms. 146

4.5. Influencia de la cantidad de jitter de la secuencia de estimulación y de la duración del blanking digital en el número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación en la técnica RSA. Esta figura muestra que el uso de secuencias de estimulación de bajo jitter y blanking digital de larga duración puede producir diferencias notables de calidad entre distintos segmentos de la respuesta promediada.	148
4.6. Ilustración de la estimación del AEP basada en la técnica I-RSA. Frecuencia de muestreo: $f_S = 25$ kHz; longitud de la ventana de promediación: $J = 2500$ muestras (100 ms); factor de corrección: $\alpha = 1$. (A) Respuesta AEP. Este ejemplo muestra una señal MLR. (B) Señal de sincronización y EEG registrado (en este ejemplo, el EEG ha sido sintetizado a partir de una respuesta real MLR). (C) Estimación del AEP en la iteración anterior. (D) EEG con todas las respuestas suprimidas. (E) Procedimiento de estimación del AEP en la iteración i	153
4.7. Análisis de convergencia de una señal ABR mediante la técnica I-RSA. La figura de arriba muestra las estimaciones de la señal ABR en varias iteraciones sucesivas (h_i). La figura de abajo muestra la corrección realizada en cada iteración sobre la respuesta estimada en la iteración anterior (R_i).	154
4.8. Análisis de convergencia de una señal MLR mediante la técnica I-RSA. La figura de arriba muestra las estimaciones de la señal MLR en varias iteraciones sucesivas (h_i). La figura de abajo muestra la corrección realizada en cada iteración sobre la respuesta estimada en la iteración anterior (R_i).	155

ÍNDICE DE FIGURAS

4.9. Ejemplos de señales ABR obtenidas mediante las técnicas RSA y QSD sobre un sujeto (sujeto #S2) utilizando secuencias de estimulación ISI_{10-14} en las mismas condiciones de registro. En la técnica QSD, se han considerado <i>q-sequences</i> eficientes (A1-A3) y no eficientes (B1-B3). Cada señal ABR se obtuvo mediante el registro de 10 000 respuestas auditivas. La amplitud de la señal B3 está dividida por un factor de 10 para que encaje en la gráfica. Mientras la selección de la <i>q-sequence</i> es un parámetro crítico en QSD, no se observan diferencias significativas en la calidad para las distintas secuencias en RSA (C1-C3).	160
4.10. Ejemplos de señales ABR (sujeto #S1) obtenidas mediante las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación utilizando 4000 respuestas auditivas.	162
4.11. Señales ABR registradas sobre 8 sujetos normoyentes. Estas respuestas se han obtenido mediante la técnica RSA en las tasas de estimulación ISI_{20-24} , ISI_{16-20} , ISI_{12-16} , ISI_{10-14} , ISI_{8-12} , ISI_{6-10} , ISI_{4-8} y ISI_{2-6} , considerando 20 000 respuestas en el proceso de promediado.	167
4.12. Latencias de las ondas I, III y V registradas utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación. Esta gráfica representa los valores promedio de 8 sujetos y las barras de error representan la desviación estándar. Los coeficientes de correlación r y el valor de p se muestran en la figura.	168
4.13. Señales ABR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (4 ms) mayor que el periodo dominante de las señales ABR (2 ms).	175
4.14. Señales ABR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter igual al periodo dominante de las señales ABR (2 ms).	176

4.15. Señales ABR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (0.6 ms) menor que el periodo dominante de las señales ABR (2 ms).	177
4.16. Señales MLR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (50 ms) mayor que el periodo dominante de las señales MLR (25 ms).	178
4.17. Señales MLR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter igual al periodo dominante de las señales MLR (25 ms).	179
4.18. Señales MLR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (16 ms) menor que el periodo dominante de las señales MLR (25 ms).	180
4.19. Señales ABR de los sujetos #S1-#S4 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 4 ms (mayor que el periodo dominante de las señales ABR).	182
4.20. Señales ABR de los sujetos #S5-#S8 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 4 ms (mayor que el periodo dominante de las señales ABR).	183
4.21. Señales MLR de los sujetos #S9-#S12 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 16 ms (inferior que el periodo dominante de las señales MLR).	184

ÍNDICE DE FIGURAS

4.22. Señales MLR de los sujetos #S13-#S16 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 16 ms (inferior que el periodo dominante de las señales MLR).	185
4.23. Media (y desviación estándar en intervalos de confianza) de las latencias y amplitudes de las principales componentes de señales ABR y MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación.	186
4.24. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S1 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	201
4.25. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S2 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	202
4.26. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S3 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	203
4.27. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S4 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	204
4.28. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S5 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	205
4.29. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S6 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	206
4.30. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S7 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	207
4.31. Registros ABR obtenidos en el sujeto #S8 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).	208
4.32. Media (y desviación estándar en barras de error) intersujeto de las estimaciones de calidad proporcionadas por la técnica Fsp. La media y desviación estándar de las evaluaciones de calidad obtenidas en los ABR de control para cada nivel de intensidad se muestran en rojo en las figuras de las señales de test.	209

5.1. Distribución del jitter de dos tipos de secuencias de estimulación utilizadas en este estudio. (A) Histograma del intervalo entre estímulos (ISI) para una secuencia de estimulación ISI_{a-b} : el ISI varía de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre el intervalo $[a,b]$ ms. (B) Histograma del ISI para una secuencia de estimulación $ISI_{a-b/c-d}$: el ISI varía de forma uniformemente aleatoria entre los intervalos $[a,b]$ y $[c,d]$ ms. 216

5.2. Esquema del proceso de separación de respuestas. A) Trama de una secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$. Las respuestas evocadas auditivas sin ruido correspondientes a cada estímulo se categorizan en función del ISI con el estímulo anterior. Se han numerado los estímulos y sus asociadas respuestas auditivas. Las señales “Contrib. ISI largo” y “Contrib. ISI corto” muestran las respuestas auditivas correspondientes a los estímulos cuyos ISI anterior pertenece al intervalo $[21,24]$ y $[2,5]$ ms respectivamente. “Señal registrada” muestra la suma de ambas contribuciones. B) Histograma del ISI de la secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$. C) ABR obtenido con las respuestas auditivas cuyos ISI anterior pertenece al intervalo $[2,5]$ ms. D) ABR obtenido con las respuestas auditivas cuyo ISI anterior pertenece al intervalo $[21,24]$ ms. 218

5.3. Señales ABR de los sujetos #S1 y #S2. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 222

5.4. Señales ABR de los sujetos #S3 y #S4. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 223

ÍNDICE DE FIGURAS

- 5.5. Señales ABR de los sujetos #S5 y #S6. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 224
- 5.6. Señales ABR de los sujetos #S7 y #S8. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 225
- 5.7. Señales ABR de los sujetos #S9 y #S10. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 226
- 5.8. Señales ABR de los sujetos #S11 y #S12. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 227
- 5.9. Señales ABR de los sujetos #S13 y #S14. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 228

5.10. Señales ABR de los sujetos #S15 y #S16. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 229

5.11. Señales ABR de los sujetos #S17 y #S18. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ 230

5.12. Señales ABR de los sujetos #S1 y #S2 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 233

5.13. Señales ABR de los sujetos #S3 y #S4 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 234

ÍNDICE DE FIGURAS

- 5.14. Señales ABR de los sujetos #S5 y #S6 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 235
- 5.15. Señales ABR de los sujetos #S7 y #S8 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 236
- 5.16. Señales ABR de los sujetos #S9 y #S10 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 237
- 5.17. Señales ABR de los sujetos #S11 y #S12 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 238

5.18. Señales ABR de los sujetos #S13 y #S14 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 239

5.19. Señales ABR de los sujetos #S15 y #S16 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 240

5.20. Señales ABR de los sujetos #S17 y #S18 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. 241

6.1. Parámetros involucrados en la técnica de evaluación automática de la calidad basada en ajuste de picos sintetizados (FPP). En esta figura, se resalta el pico paramétrico ajustado a la onda V de una señal ABR de test. 251

ÍNDICE DE FIGURAS

- 6.2. Medidas de latencia (L) de las ondas III y V tomadas de forma manual (MAN) y automática con la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de ocho sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Se presentan también los datos normalizados con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación (R^2) obtenidos en este estudio para cada parámetro indican que el modelo latencias se describe mejor mediante la técnica FPP. 258
- 6.3. Medidas de amplitud (A) de la onda III tomadas de forma manual (MAN) y automática con la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de ocho sujetos normoyentes a diferentes tasas de estimulación. Se presentan también los datos normalizados con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación (R^2) obtenidos en este estudio para cada parámetro indican que el modelo de amplitud de la onda III se describe mejor mediante la técnica FPP. 259
- 6.4. Medidas de amplitud (A) de la onda V tomadas de forma manual (MAN) y automática con la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de ocho sujetos normoyentes a diferentes tasas de estimulación. Se presentan también los datos normalizados con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación (R^2) obtenidos en este estudio para cada parámetro indican que el modelo de amplitud de la onda V se describe mejor mediante la técnica FPP. 260
- 6.5. Análisis comparativo de las latencias de la onda III medidas de forma manual por un audiólogo y estimadas automáticamente por la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas a diferentes tasas de estimulación. El modelo de regresión lineal de los datos experimentales se compara con la curva $FPP = MAN$ (línea de puntos). 261

6.6. Análisis comparativo de las latencias de la onda V medidas de forma manual por un audiólogo y estimadas automáticamente por la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas a diferentes tasas de estimulación. El modelo de regresión lineal de los datos experimentales se compara con la curva $FPP = MAN$ (línea de puntos).	262
6.7. Ejemplos de señales ABR de cuatro sujetos normoyentes obtenidos a varias tasas de estimulación utilizando la técnica RSA. Los picos paramétricos ajustados a las ondas III y V se resaltan en la figura, y las evaluaciones automáticas de la calidad por la técnica FPP se muestran junto a cada registro.	263
6.8. Plantilla utilizada en la técnica Cross Corr.	266
6.9. Captura de pantalla de la aplicación informática desarrollada para la evaluación subjetiva de la calidad.	267
6.10. Ejemplos de señales ABR de diferente calidad utilizadas en el test. Las señales K y L se obtuvieron sin estimulación auditiva. La evaluación de la calidad proporcionada para cada señal por el método subjetivo y las técnicas objetivas se muestra en la tabla 6.4. . . .	269
6.11. (A) Análisis de regresión lineal para cada evaluación individual subjetiva comparada con la evaluación proporcionada por la técnica FPP. (B) Análisis de regresión lineal para la evaluación subjetiva promediada. Esta figura resalta el sesgo existente entre los evaluadores. El modelo está mejor descrito cuando se consideran evaluaciones subjetivas promediadas ($r = 0,84$).	271
6.12. Análisis de regresión lineal entre las evaluaciones promedio subjetivas proporcionadas por 5 expertos y las técnicas automáticas de evaluación de la calidad basadas en FPP, en el coeficiente de correlación (r), en F_{sp} , y en la correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr) sobre un conjunto de señales ABR de diferente calidad.	272
6.13. Espacio ROC de un estudio de validación de respuesta en el que se relaciona la tasa de falsos positivos (1 - especificidad) y la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) a diferentes umbrales de calidad.	273

ÍNDICE DE FIGURAS

6.14. Ejemplos de señales ABR obtenidas con un número diferente de respuestas registradas (N). La evaluación automática de la calidad realizada por las técnicas FPP, r y Fsp para cada una de estas señales se presenta en la tabla 6.5.	275
C.1. Señales ABR del sujeto 1 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	352
C.2. Señales ABR del sujeto 2 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	353
C.3. Señales ABR del sujeto 3 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	354
C.4. Señales ABR del sujeto 4 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	354
C.5. Señales ABR del sujeto 5 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	355
C.6. Señales ABR del sujeto 6 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	355
C.7. Señales ABR del sujeto 7 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	356
C.8. Señales ABR del sujeto 8 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	356
C.9. Señales ABR del sujeto 9 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	357

C.10. Señales ABR del sujeto 10 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	357
C.11. Señales ABR del sujeto 11 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	358
C.12. Señales ABR del sujeto 12 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	358
C.13. Señales ABR del sujeto 13 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	359
C.14. Señales ABR del sujeto 14 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	359
C.15. Señales ABR del sujeto 15 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	360
C.16. Señales ABR del sujeto 16 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	360
C.17. Señales ABR del sujeto 17 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	361
C.18. Señales ABR del sujeto 18 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	361
C.19. Señales ABR del sujeto 19 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	362
C.20. Señales ABR del sujeto 20 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	362

ÍNDICE DE FIGURAS

C.21. Señales ABR del sujeto 21 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	363
C.22. Señales ABR del sujeto 22 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	363
C.23. Señales ABR del sujeto 23 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	364
C.24. Señales ABR del sujeto 24 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	364
C.25. Señales ABR del sujeto 25 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	365
C.26. Señales ABR del sujeto 26 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	365
C.27. Señales ABR del sujeto 27 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	366
C.28. Señales ABR del sujeto 28 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	366
C.29. Señales ABR del sujeto 29 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	367
C.30. Señales ABR del sujeto 30 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.	367

Índice de tablas

2.1. Directrices generales para registrar señales ECoChG [Hall, 2007]. . .	72
2.2. Directrices generales para registrar señales ABR [Hall, 2007]. . . .	73
2.3. Directrices generales para registrar señales MLR [Hall, 2007]. . . .	74
2.4. Ejemplos de secuencias de estimulación MLS de distinta longitud.	77
3.1. Ancho de banda característico para señales ABR y MLR, junto con valores sugeridos de resistencias y condensadores que implementan las etapas de filtrado paso alto y paso bajo.	100
3.2. Coste estimado de los elementos que componen el sistema de registro de potenciales evocados auditivos.	113
3.3. Media, desviación estándar, y valor de p de las latencias de las ondas III, V y III-V realizado sobre registros ABR de 8 sujetos presentados en la figura 3.23.	118
3.4. Edad y sexo de los sujetos analizados en un estudio clínico realizado por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema de registro comercial de uso clínico GSI Audera (Grason-Statler Inc., Eden Prairie, MN).	121
3.5. Preguntas del test de conocimiento.	128
3.6. Resultados de la encuesta de satisfacción. Las columnas de evaluación representan la media y la desviación estándar del grado de aceptación por parte de los estudiantes con cada una de las declaraciones. El nivel 1 corresponde con “estoy totalmente en desacuerdo”, y el nivel 5 corresponde con “estoy totalmente de acuerdo”. . .	129

ÍNDICE DE TABLAS

4.1. Media (y desviación estándar en paréntesis) del análisis de la calidad basado en el coeficiente de correlación (r) calculado entre las posibles combinaciones de 5 registros de 4000 respuestas auditivas, tomados de dos en dos (10 parámetros por sujeto) para cada técnica y tasa de estimulación. Se han considerado 8 sujetos en este estudio, por lo que el total de estadísticos es de 80 en cada escenario. La tasa de estimulación promedio en cada experimento se muestra en la primera columna en paréntesis.	163
4.2. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de señales ABR registradas sobre ocho sujetos normoyentes utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas auditivas en el proceso de promediado. Los registros ABR de este estudio se muestran en la figura 4.11.	164
4.3. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de señales ABR registradas sobre ocho sujetos normoyentes utilizando la técnica QSD a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas auditivas en el proceso de promediado.	165
4.4. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de señales ABR registradas sobre ocho sujetos normoyentes utilizando la técnica CONV a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas auditivas en el proceso de promediado.	166
4.5. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales ABR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S1 a #S8) utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación. Las señales ABR de este estudio se muestran en las figuras 4.19 y 4.20.	188

4.6. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales ABR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S1 a #S8) utilizando la técnica I-RSA a varias tasas de estimulación. Las señales ABR de este estudio se muestran en las figuras 4.19 y 4.20. 188

4.7. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales MLR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S9 a #S16) utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación. Las señales MLR de este estudio se muestran en las figuras 4.21 y 4.22. 189

4.8. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales MLR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S9 a #S16) utilizando la técnica I-RSA a varias tasas de estimulación. Las señales MLR de este estudio se muestran en las figuras 4.21 y 4.22. 189

4.9. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las diferencias de latencias expresadas en milisegundos ($L_{RSA} - L_{I-RSA}$) y el ratio de amplitudes (estimadas como $A_{RSA}/A_{I-RSA} - 1$) entre señales ABR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA. Las diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas están expresadas con asteriscos (*: p -value < 0,05; **: p -value < 0,01). 190

4.10. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las diferencias de latencias expresadas en milisegundos ($L_{RSA} - L_{I-RSA}$) y el ratio de amplitudes (estimadas como $A_{RSA}/A_{I-RSA} - 1$) entre señales MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA. Las diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas están expresadas con asteriscos (*: p -value < 0,05; **: p -value < 0,01). 191

ÍNDICE DE TABLAS

4.11. Número de registros, tiempo de registro y reducción del tiempo de registro que se obtiene para cada nivel de intensidad con la técnica RSA a 125 Hz para obtener registros ABR de la misma calidad que los obtenidos con la técnica CONV (33 Hz) para un tiempo de registro de 1 minuto.	196
5.1. Media (desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) y amplitudes (A) de las ondas III y V de las señales ABR presentadas en las figuras 5.3-5.11. Las latencias y amplitudes se han medido en milisegundos y microvoltios respectivamente. Esta tabla muestra, por un lado, que las amplitudes y latencias promedio de los ABRs ‘21-24 (s)’ presentan valores intermedios entre los ABRs ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (s)’, y por otro lado, que los ABRs ‘2-5 (s)’ presentan valores intermedios entre los ABRs ‘2-5 (r)’ y ‘21-24 (s)’.	221
5.2. Media (desviación estándar en paréntesis) y valor de p de las diferencias de latencias (L) y ratio de amplitudes (A) entre pares de ABRs de cada sujeto obtenidos en diferentes condiciones en un conjunto de 18 sujetos. Este análisis sugiere que todos los ABRs comparados en este estudio presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en términos de amplitudes y latencias, a excepción del parámetro A_V en ‘21-24 (s) / 21-24 (r)’.	221
5.3. Media (desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) y amplitudes (A) de las ondas III y V de las señales ABR presentadas en la figuras 5.12-5.20.	232
5.4. Intervalo, media (desviación estándar en paréntesis) y valor de p de las diferencias de latencias (L) y ratio de amplitudes (A) entre pares de ABRs obtenidos de cada sujeto en diferentes condiciones de registro. Esta tabla muestra que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las señales ABR ‘[2-5/21-24]’ y ‘[2-5]&[21-24]’.	242
6.1. Latencias de referencia (en ms) para las ondas III y V a varias tasas de estimulación.	255

6.2. Media (y desviación estándar en intervalos de confianza) de las latencias (L), amplitudes (A), anchuras (W), y SNRs de las ondas III and V medidas de forma automática por la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Las latencias y anchuras están medidas en ms, amplitudes en μV , y SNRs en dB.	265
6.3. Media (y desviación estándar en intervalos de confianza) de las latencias (L), amplitudes (A), anchuras (W), y SNRs de las ondas III and V medidas de forma manual en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Las latencias y anchuras están medidas en ms, amplitudes en μV , y SNRs en dB.	265
6.4. Evaluación de la calidad proporcionada por las técnicas automáticas basadas en FPP, r, Fsp y Cross Corr; por las evaluaciones subjetivas de cada experto (Ev1 - Ev5); y la evaluación subjetiva promedio (Media Ev) de las señales ABR mostradas a modo de ejemplo en la figura 6.9.	270
6.5. Evaluación de la calidad de las señales ABR mostradas en la figura 6.14 realizada por las técnicas automáticas FPP, r y Fsp. . . .	276
6.6. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las evaluaciones de la calidad realizadas por los procedimientos automáticos basados en FPP, r y Fsp en un conjunto de señales ABR obtenidas con un número diferente de respuestas evocadas auditivas mediante la técnica RSA a una tasa de 45 Hz (ISI promedio de 22 ms).	276
6.7. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las evaluaciones de calidad realizadas por el procedimiento automático basado en FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas mediante el registro de 4000 respuestas evocadas auditivas a diferentes tasas de estimulación. Los asteriscos muestran diferencias estadísticamente significativas en comparación con la técnica RSA (p-valor < 0,05).	278

ÍNDICE DE TABLAS

6.8. Media (y desviación estándar en paréntesis) de las evaluaciones de calidad realizadas por el procedimiento automático basado en FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas con el sistema de registro comercial GSI Audera y con el prototipo desarrollado en esta tesis a varios niveles de intensidad en un conjunto de 30 sujetos potencialmente patológicos. Los asteriscos muestran diferencias estadísticamente significativas en comparación con la técnica RSA (p-valor < 0,05).	280
C.1. Edad y sexo de los sujetos analizados.	352

Acrónimos y abreviaturas

<i>ABR</i>	respuesta auditiva del tronco cerebral (<i>auditory brainstem response</i>)
<i>AC</i>	corriente alterna (<i>alternating current</i>)
<i>ADC</i>	convertidor analógico-digital (<i>analog-to-digital converter</i>)
<i>AD/DA</i>	analógico-digital / digital-analógico
<i>AER</i>	respuesta evocada auditiva (<i>auditory evoked response</i>)
<i>AEP</i>	potencial evocado auditivo (<i>auditory evoked potential</i>)
<i>AP</i>	potencial de acción (<i>action potential</i>)
<i>ASSR</i>	potencial auditivo de estado estable (<i>auditory steady-state response</i>)
<i>CAE</i>	conducto auditivo externo
<i>CAP</i>	potencial de acción compuesto (<i>compound action potential</i>)
<i>CAEP</i>	potencial evocado auditivo cortical (<i>cortical auditory evoked potential</i>)
<i>CF</i>	frecuencia característica (<i>characteristic frequency</i>)
<i>CLAD</i>	<i>continuous loop averaging deconvolution</i>
<i>CM</i>	microfónicos cocleares (<i>cochlear microphonics</i>)
<i>CMRR</i>	rechazo al modo común (<i>common mode rejection ratio</i>)
<i>CONV</i>	método convencional de estimulación
<i>DAC</i>	convertidor digital-analógico (<i>digital-to-analog converter</i>)
<i>DC</i>	corriente continua (<i>direct current</i>)
<i>nHL</i>	nivel sobre el umbral de audición (<i>normal hearing level</i>)
<i>SPL</i>	nivel de presión sonora (<i>sound pressure level</i>)
<i>ECochG</i>	electrococleografía (<i>electrocochleography</i>)
<i>EEG</i>	electroencefalograma (<i>electroencephalogram</i>)

0. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<i>EP</i>	potencial endolinfático (<i>endopympathic potential</i>)
<i>ERP</i>	potencial relacionado con un evento (<i>event related potential</i>)
<i>FFT</i>	transformada rápida de Fourier (<i>fast Fourier transform</i>)
<i>FPP</i>	ajuste de picos sintetizados (<i>fitted parametric peaks</i>)
<i>FPR</i>	tasa de falsos positivos (<i>false positive rate</i>)
G_A	ganancia del amplificador en la banda de paso
G_C	ganancia de la etapa de amplificación del ADC
<i>GUI</i>	interfaz gráfica de usuario (<i>graphics user interface</i>)
<i>HL</i>	nivel de sonido (<i>hearing level</i>)
<i>IHC</i>	células ciliadas internas (<i>inner hair cells</i>)
<i>ISI</i>	intervalo entre-estímulos (<i>interstimulus interval</i>)
<i>IWI</i>	intervalo entre-ondas (<i>interwave interval</i>)
<i>LGS</i>	secuencias de Legendre (<i>Legendre's sequences</i>)
<i>LLR</i>	respuesta auditiva de latencia tardía (<i>late latency response</i>)
<i>LSD</i>	<i>least-squares deconvolution</i>
<i>LTI</i>	lineal e invariante en el tiempo (<i>linear and time invariant</i>)
<i>MLR</i>	potenciales de latencia media (<i>middle latency response</i>)
<i>MLS</i>	<i>maximum length sequences</i>
<i>MPI</i>	intervalo mínimo entre-pulsos (<i>minimum-pulse interval</i>)
<i>MRI</i>	imagen de resonancia magnética (<i>magnetic resonance imaging</i>)
<i>nHL</i>	umbral de audición (<i>normal hearing level</i>)
<i>OAE</i>	otoemisiones acústicas (<i>otoacoustic emissions</i>)
<i>OHC</i>	células ciliadas externas (<i>outer hair cells</i>)
<i>PAM</i>	músculo postauricular (<i>postauricular muscle</i>)
<i>peSPL</i>	<i>peak-equivalent sound pressure level</i>
<i>PSTH</i>	histograma peri-estímulo (<i>peristimulus time histogram</i>)
<i>QSD</i>	<i>quasiperiodic sequence deconvolution</i>
<i>RMS</i>	raíz cuadrada de la media de los valores cuadráticos (<i>root mean square</i>)
<i>RSA</i>	<i>randomized stimulation and averaging</i>
<i>ROC</i>	<i>receiver operating characteristics</i>
<i>SL</i>	sensación sonora (<i>sensation level</i>)
<i>SNR</i>	relación señal a ruido (<i>signal-to-noise ratio</i>)
<i>SPL</i>	nivel de presión sonora (<i>sound pressure level</i>)
<i>SP</i>	potencial de sumación (<i>summatory potential</i>)
<i>TPR</i>	tasa de verdaderos positivos (<i>true positive rate</i>)

Capítulo 1

Introducción

Este capítulo presenta una breve introducción sobre los potenciales evocados auditivos, sobre su proceso de registro y sobre las principales fronteras del conocimiento en el inicio de las actividades de esta tesis doctoral. Asimismo, se presentan los objetivos específicos de esta tesis, las principales aportaciones, y la producción científica asociada. Finalmente, se presenta la organización del resto del contenido de esta memoria.

1.1. Potenciales evocados auditivos

La comunicación para el ser humano es esencial para su desarrollo integral, tanto personal como social. Las consecuencias de la sordera, particularmente las dificultades en la comunicación oral, conllevan graves implicaciones familiares, sociales y laborales. En este sentido, los potenciales evocados auditivos (AEPs: *auditory evoked potentials*) son un sistema de evaluación objetiva de la audición que resulta de gran interés, especialmente en la exploración audiológica de niños y otros sujetos no colaboradores.

Los potenciales evocados auditivos son una serie de picos de voltaje de baja amplitud, que se generan en diferentes secciones de las vías auditivas en respuesta a un estímulo. Los AEPs se pueden clasificar en función del sitio generador y de su latencia (tiempo entre el comienzo del estímulo y la aparición del pico), el cual varía entre 1 ms y 500 ms. Los AEPs son ampliamente utilizados tanto en seres

1. INTRODUCCIÓN

humanos como en animales por la naturaleza no invasiva del registro de estas señales.

Los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR: *auditory brainstem response*) son un AEP particular que se generan en la cóclea, en el nervio auditivo y en el tronco cerebral [Eggermont, 2007; Pratt, 2011]. Las señales ABR están compuestas de una serie de ondas que ocurren durante los primeros 10 ms desde la presentación del estímulo. Estas ondas se identifican con números romanos, tal y como propuso por primera vez Jewett & Williston [1971]. Aunque se pueden identificar hasta siete ondas en las señales ABR, los picos más robustos son las ondas I, III y V. El registro de ABRs se utiliza en clínicas y hospitales de todo el mundo como una herramienta de evaluación objetiva de la audición, para detectar el umbral de audición, y para detectar ciertas patologías auditivas como el neurinoma vestibular o la enfermedad de Ménière [Bush *et al.*, 2008; Hall, 2007; Kacker & Deka, 1986; Podoshin *et al.*, 1986].

Los potenciales de latencia media (MLR: *middle latency response*) se generan en el sistema auditivo talamocortical. Las señales MLR presentan latencias entre 10 y 60 ms, y contienen las componentes N_a , P_a , N_b y P_b [Eggermont, 2007; Pratt, 2011]. Las componentes más tardías de los MLRs suelen verse afectadas por la atención y son difíciles de registrar bajo efectos de sedación, limitando la utilidad clínica de estas señales a la evaluación de adultos y niños cooperativos [Pratt, 2007]. Las señales MLR se suelen utilizar en la práctica clínica para evaluar el sistema nervioso auditivo central y en la evaluación de la integridad de las vías auditivas en pacientes con implante coclear, puesto las señales MLR evocadas con estímulos eléctricos están menos contaminadas por el artefacto de estimulación que las señales ABR [Fifer & Sierra-Irizarry, 1988; Hall, 2007; Pratt, 2007, 2011].

El proceso de registro de los potenciales evocados auditivos en seres humanos consiste en la presentación de estímulos auditivos a un sujeto, y en el registro de la respuesta eléctrica asociada mediante electrodos de superficie colocados sobre distintos puntos de la cabeza. El bajo nivel de amplitud de la señal registrada requiere una gran amplificación. La señal registrada se encuentra generalmente contaminada por artefactos de distinta naturaleza, tales como la actividad neuromuscular del sujeto, ruido electrónico asociado a la amplificación, e interferencias electromagnéticas y de radiofrecuencia [Ruiz, 2002]. La metodología utilizada pa-

ra reducir los efectos de estos artefactos consiste en la promediación de un número elevado de respuestas auditivas para mejorar la relación señal-ruido (SNR: *signal-to-noise ratio*). Actualmente existen numerosos sistemas clínicos comerciales que permiten el registro de AEPs. Sin embargo, la mayor parte de ellos no son suficientemente flexibles para propósitos de investigación, puesto que sólo permiten al usuario el control de unos pocos parámetros de estimulación, el uso de técnicas de rechazo de artefacto es limitado, y no permiten almacenar el electroencefalograma (EEG) registrado [Bahmer *et al.*, 2008, 2010].

La técnica convencional de registro de AEPs consiste en la promediación de respuestas auditivas cuyos estímulos asociados están presentados de forma periódica, esto es, con un intervalo entre-estímulos (ISI: *inter-stimulus interval*) constante [Dawson, 1954]. Esta técnica presenta la limitación de que el ISI debe ser mayor que la ventana de promediación, de otra manera el registro estaría contaminado por las respuestas adyacentes y no sería matemáticamente posible recuperar el AEP solapado [Jewett *et al.*, 2004; Kjaer, 1980; Zollner *et al.*, 1976]. Considerando una ventana de promediación estándar de 10 ms para señales ABR y 100 ms para señales MLR, la técnica convencional no puede utilizarse para registrar ABRs y MLRs a tasas superiores a 100 Hz y 10 Hz, respectivamente. Sin embargo, el registro de AEPs a tasas superiores de estimulación presenta cierto interés audiológico y neurológico. En primer lugar, el registro de AEPs a altas tasas permite el estudio de la adaptación neuronal [Burkard *et al.*, 1990; Lasky, 1997]. Otros autores han sugerido que las altas tasas de estimulación mejoran la precisión en la estimación del umbral de audición [Leung *et al.*, 1998]. Las altas tasas de estimulación también se han utilizado para detectar ciertas patologías auditivas [Bohórquez *et al.*, 2009; Don *et al.*, 1977; Jiang *et al.*, 2000; Stockard *et al.*, 1978; Thornton *et al.*, 2006; Yagi & Kaga, 1979]. Además, algunos autores han indicado que las altas tasas de estimulación pueden reducir el tiempo de exploración, puesto que se necesitaría menos tiempo para registrar un número determinado de respuestas auditivas [Bell *et al.*, 2001, 2002; Leung *et al.*, 1998; Thornton & Slaven, 1993]. Sin embargo, la adaptación neuronal produce cambios en la morfología de las respuestas, disminuyendo su SNR, por lo que todavía existe controversia sobre si el uso de altas tasas de estimulación permite reducir el tiempo de registro de AEPs [Burkard & Don, 2007].

1. INTRODUCCIÓN

Existen varias técnicas que permiten registrar AEPs a altas tasas de estimulación. Estas técnicas introducen cierto jitter en las secuencias de estimulación, permitiendo la deconvolución de respuestas solapadas. Las técnicas más relevantes basadas en deconvolución son *maximum length sequence* (MLS) [Eysholdt & Schreiner, 1982], *quasiperiodic sequence deconvolution* (QSD) [Jewett *et al.*, 2004], *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD) [Delgado & Ozdamar, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006; Ozdamar *et al.*, 2003a,b], y *least-squares deconvolution* (LSD) [Bardy *et al.*, 2014a]. Estas técnicas han sido utilizadas de forma eficiente en numerosas aplicaciones clínicas y de investigación [Bardy *et al.*, 2014b; Bohórquez *et al.*, 2009; Gutschalk *et al.*, 2009; Presacco *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2013]. Sin embargo, las técnicas basadas en deconvolución procesan bloques de respuestas asociadas a trenes de estímulos con ciertas características en los dominios del tiempo y de la frecuencia, asumiendo que todos los estímulos evocan la misma respuesta. Esto limita el diseño de ciertos experimentos en los que interesa evaluar diferencias en la morfología de las respuestas, tales como en el estudio de la adaptación neuronal.

La adaptación del sistema auditivo consiste en una disminución de la respuesta frente a un estímulo mantenido en el tiempo, provocando una reducción de la apertura de los canales de transducción en las células ciliadas cocleares, lo cual limita el flujo de iones K^+ y Ca^{2+} en la célula, y reduce, por tanto, la probabilidad de generación de un potencial de acción [Gillespie & Müller, 2009; LeMasurier & Gillespie, 2005; Stauffer *et al.*, 2005]. La mayor parte de los autores están de acuerdo en que este proceso incluye una combinación de varios tipos de mecanismos, cuyos efectos se manifiestan en distintas escalas de tiempo [Eggermont, 1985; LeMasurier & Gillespie, 2005; Yates & Robertson, 1985; Zhang *et al.*, 2007].

Las técnicas más relevantes utilizadas para analizar los mecanismos de adaptación están basados en la tasa de disparo de las neuronas del nervio auditivo, en otoemisiones acústicas, y en potenciales evocados auditivos. Los estudios basados en la tasa de disparo permiten analizar los mecanismos de adaptación rápidos y lentos, sin embargo, no pueden utilizarse en seres humanos debido a su naturaleza invasiva. Los estudios basados en otoemisiones acústicas muestran un descenso de la amplitud de las componentes conforme aumenta la tasa de estimulación [Picton *et al.*, 1993; Thornton & Slaven, 1993]. Los estudios basados en poten-

ciales evocados auditivos muestran un descenso de la amplitud de la respuesta y un incremento en la latencia de sus componentes conforme aumenta la tasa de estimulación [Jiang *et al.*, 2009; Thornton & Coleman, 1975; Yagi & Kaga, 1979]. Profundizar en el conocimiento de los mecanismos de adaptación neuronal sería interesante en muchas aplicaciones clínicas tales como en la detección de lesiones periféricas (por ejemplo, neurinoma acústico) o en el modelado del proceso de mecanotransducción auditiva (conversión de un estímulo mecánico en una respuesta eléctrica) [Don *et al.*, 1977; Stockard *et al.*, 1977; Yagi & Kaga, 1979].

El análisis de los AEPs generalmente se lleva a cabo de forma subjetiva mediante un audiólogo experimentado. No obstante, el uso de técnicas automáticas incorpora ciertas ventajas al eliminar posibles sesgos derivados de la interpretación subjetiva del AEP, proporcionando un análisis sistemático en todo el mundo, y mejorando la uniformidad con respecto a las condiciones de registro, a los pacientes y al personal técnico sanitario [Eilers *et al.*, 1991; Gentiletti-Faenze *et al.*, 2003; Hermmann *et al.*, 1995; McFarland *et al.*, 1980; Ozdamar *et al.*, 1994; Pool & Finitzo, 1989]. El uso de técnicas automáticas de evaluación de la calidad de AEPs es esencial para realizar una comparación objetiva del rendimiento de distintas técnicas de estimulación o de diferentes técnicas de rechazo de artefacto. Además, estas técnicas automáticas pueden ayudar a mejorar la finalización automática del proceso de registro cuando se haya obtenido un AEP de suficiente calidad, evitando el registro innecesario de respuestas auditivas, y por tanto, haciendo un uso más eficiente del tiempo de registro [Don & Elberling, 1996; Ozdamar & Delgado, 1996; Sparacino *et al.*, 2002]. La parametrización automática de las componentes los AEPs puede ayudar también a proporcionar una interpretación automática de estas señales [Delgado & Ozdamar, 1994], las cuales pueden ayudar al operador en la toma de decisiones [Busa *et al.*, 2007].

Existen numerosas técnicas que proporcionan una evaluación automática de los AEPs, sin embargo, pocos de ellos se han implementado en dispositivos comerciales [Hall & Rupp, 1997]. Las técnicas más relevantes son la técnica Fsp [Elberling & Don, 1984], la cual evalúa la calidad en términos de SNR considerando la potencia del registro promediado y la varianza de un punto único (*single point*) de la respuesta; y la técnica basada en el coeficiente de correlación [Weber & Fletcher, 1980], la cual evalúa la presencia de actividad neuronal considerando

1. INTRODUCCIÓN

la reproducibilidad de la respuesta. Las principales desventajas de estas técnicas son, por un lado, que la técnica Fsp requiere el registro del EEG completo (o al menos un punto de cada respuesta evocada) para poder implementarse off-line, y por otro, que la técnica basada en el coeficiente de correlación requiere el registro del doble de respuestas (duplicando el tiempo de registro), o de forma equivalente, tiene asociada una pérdida de calidad de 3 dB al considerar señales de test las obtenidas con las dos mitades de las respuestas registradas. Además, un artefacto sincronizado con el estímulo provocaría una evaluación de la calidad erróneamente positiva por ambas técnicas, asociada a la sobrevaloración de la potencia de señal en el caso de Fsp, y al aumento de la versimilitud de las señales de test debido al artefacto en el caso del coeficiente de correlación.

A modo de resumen, en el comienzo de las actividades de investigación de esta tesis doctoral, existían las siguientes **fronteras del conocimiento**:

- Los sistemas comerciales de registro de potenciales evocados auditivos presentan, en su mayoría, un coste elevado y falta de flexibilidad para propósitos de investigación.
- La técnica convencional de estimulación no permite registrar señales ABR a tasas superiores a 100 Hz ni señales MLR a tasas superiores a 10 Hz, lo cual resulta insuficiente en determinadas aplicaciones de investigación.
- Las técnicas basadas en deconvolución permiten registrar AEPs a alta tasa, sin embargo, realizan un procesamiento en bloques de respuestas y asumen que todos los estímulos evocan la misma respuesta, lo cual limita en cierta medida el diseño de experimentos en determinadas actividades de investigación.
- Los mecanismos de adaptación rápidos y lentos no pueden analizarse en seres humanos con técnicas no invasivas como los potenciales evocados auditivos.
- No está perfectamente definido si el uso de altas tasas de estimulación permite reducir el tiempo de registro, obteniendo AEPs de calidad equivalente a los obtenidos con la técnica convencional.

-
- Las principales técnicas de evaluación automática de la calidad están basadas en el coeficiente de correlación y en F_{sp} . En la implementación de estas técnicas, la técnica basada en el coeficiente de correlación requiere el registro del doble de respuestas (duplicando el tiempo de registro), y la técnica F_{sp} requiere el registro del EEG completo para poder implementarse offline. Además, las dos técnicas proporcionan una evaluación imprecisa de la calidad frente a un artefacto sincronizado con el estímulo.

1.2. Objetivos de la tesis

El **objetivo principal** de esta tesis es contribuir a mejorar el proceso de registro y análisis de respuestas evocadas auditivas a través del desarrollo de técnicas y procedimientos que aporten nuevas funcionalidades que puedan resultar útiles en determinadas aplicaciones clínicas o de investigación, así como a avanzar en la comprensión de los mecanismos involucrados en la audición. Este objetivo se ha perseguido a través de los siguientes **objetivos concretos**:

- Diseñar, implementar y evaluar un sistema de registro de respuestas evocadas auditivas abierto y flexible, apropiado para propósitos de investigación. Este sistema permitirá llevar a cabo la experimentación de las actividades de investigación de esta tesis doctoral sin las restricciones típicas de un sistema comercial de uso clínico.
- Realizar un estudio clínico con sujetos patológicos y normoyentes en el que se comparen respuestas evocadas auditivas obtenidas con el sistema desarrollado en esta tesis y un sistema de registro comercial. Este estudio clínico permitirá validar el sistema de registro desarrollado.
- Desarrollar técnicas basadas en estimulación aleatorizada que permitan el registro de respuestas evocadas auditivas a altas tasas de estimulación, superando la limitación impuesta por la técnica convencional, y aportando una mayor flexibilidad que las técnicas actuales basados en deconvolución.
- Desarrollar técnicas avanzadas de rechazo de artefacto, que incluyan el modelado tanto del artefacto como de la señal biológica, y que establezcan un

1. INTRODUCCIÓN

criterio adecuado para la inclusión o no de cada respuesta en la promediación.

- Desarrollar procedimientos que ayuden a mejorar la evaluación automática de la calidad de potenciales evocados auditivos y la identificación de respuesta con el fin de poder realizar comparaciones objetivas del sistema de registro y de las técnicas de estimulación desarrolladas en esta tesis.
- Realizar un estudio de los mecanismos involucrados en el proceso de audición mediante la aplicación del sistema de registro y de las técnicas propuestas.

1.3. Principales aportaciones

Las principales aportaciones de esta tesis son las siguientes:

- Se ha desarrollado una arquitectura modular de registro de potenciales evocados auditivos, que permite múltiples combinaciones de módulos con la finalidad de constituir de forma flexible sistemas de registro optimizados para aplicaciones específicas de investigación. Además, se ha desarrollado una unidad de amplificación de altas prestaciones y de bajo coste, la cual ha sido utilizada para constituir una configuración de registro de la arquitectura modular que permite el registro de señales ABR y MLR de forma flexible. Además, se ha proporcionado un enfoque educacional en la implementación y caracterización de un sistema de registro de potenciales evocados auditivos en el marco de un proyecto multidisciplinar.
- Se han desarrollado nuevas estrategias de estimulación a alta tasa. La técnica *randomized stimulation and averaging* (RSA) presenta ciertas ventajas frente a otras técnicas de estimulación y registro existentes. En comparación con la técnica convencional, RSA permite el registro de potenciales evocados auditivos a altas tasas de estimulación, en donde se produce el solapamiento de respuestas auditivas. En comparación con otras técnicas basadas en deconvolución, RSA (a) permite un control preciso del jitter de las secuencias de estimulación, (b) las secuencias de estimulación basadas

en estimulación aleatoria son fáciles de generar, y (c) permite un procesamiento individual de las respuestas auditivas, eliminando la necesidad del procesamiento de respuestas en bloques. La técnica RSA requiere que el jitter de la secuencia de estimulación sea mayor que el periodo dominante de las respuestas evocadas auditivas para permitir que las interferencias asociadas al solapamiento de respuestas puedan cancelarse con la promediación. La técnica *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA) realiza la estimación del potencial evocado auditivo mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo. La técnica I-RSA mantiene las ventajas de RSA, suavizando las restricciones sobre un jitter mínimo impuesta en RSA, permitiendo por tanto un uso más flexible de la estimulación aleatorizada.

- Se ha evaluado la reducción del tiempo de duración del registro de señales ABR mediante el uso de altas tasas de estimulación con la técnica RSA, obteniendo como resultado una reducción significativa del tiempo de exploración cuando la intensidad de estimulación es suficientemente alta.
- Se ha desarrollado la técnica de separación de respuestas, la cual ha permitido el estudio de los mecanismos rápidos y lentos de adaptación neuronal por primera vez en seres humanos.
- Se ha desarrollado la técnica *fitted parametric peaks* (FPP), que evalúa de forma automática la calidad de señales ABR directamente sobre la señal de test, eliminando la necesidad de almacenar el EEG completo ni de requerir un segundo registro para la realización del test. La formulación de esta técnica ha permitido realizar evaluaciones objetivas del rendimiento del sistema y de las técnicas de estimulación desarrolladas.
- Se ha generado una base de datos de potenciales evocados auditivos (y sus electroencefalogramas) obtenidos tanto con sujetos normoyentes como con sujetos potencialmente patológicos, utilizando varias configuraciones de registro, la cual será de utilidad en actividades futuras de investigación.

1. INTRODUCCIÓN

1.4. Producción científica

En esta sección se presenta la producción científica publicada (y en vías de publicación) en revistas indexadas en el *Journal Citation Report*, en congresos nacionales e internacionales, los proyectos fin de carrera realizados bajo la dirección del doctorando, los proyectos de investigación en los que se enmarca esta tesis doctoral, y las distintas fuentes de financiación involucradas.

Publicaciones en revistas indexadas en el *Journal Citation Report*

1. **Valderrama, J.**, Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. Educational approach of a BAER recording system based on experiential learning. *Technics Technologies Education Management* (2011), vol. 6, no. 4, pp. 876-889.
2. **Valderrama, J.**, Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. Recording of auditory brainstem response at high stimulation rates using randomized stimulation and averaging. *Journal of the Acoustical Society of America* (2012), vol. 132, no. 6, pp. 3856-3865.
3. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Thornton, A.R.D., Sainz, M., Vargas, J.L. A study of adaptation mechanisms based on ABR recorded at high stimulation rate. *Clinical Neurophysiology* (2014), vol. 125, no. 4, pp. 805-813.
4. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Thornton, A.R.D., Sainz, M., Vargas, J.L. Automatic quality assessment and peak identification of auditory brainstem responses with fitted parametric peaks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (2014), vol. 114, no. 3, pp. 262-275.
5. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. A flexible and inexpensive high-performance auditory evoked response recording system appropriate for research purposes. En prensa, *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik* (2014), DOI: 10.1515/bmt-2014-0034.

-
6. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Thornton, A.R.D, Sainz, M., Vargas, J.L. Auditory brainstem and middle latency responses recorded at fast rates with randomized stimulation. En revisión, *Journal of the Acoustical Society of America*.

Contribuciones *peer-review* en congresos internacionales

1. **Valderrama, J.**, Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. Reducing recording time of brainstem auditory evoked responses by the use of randomized stimulation. Presentación póster en *Newborn Hearing Screening (NHS)* congress, Cernobbio (Lago Como), Italia (junio 5-7, 2012).
2. **Valderrama, J.**, Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. A preliminary study of the short-term and long-term neural adaptation of the auditory brainstem response by the use of randomized stimulation. Presentación póster en *Adult Hearing Screening (AHS)* congress, Cernobbio (Lago Como), Italia (junio 7-9, 2012).
3. **Valderrama, J.**, Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. A portable, modular, and low cost auditory brainstem response recording system including an algorithm for automatic identification of responses suitable for hearing screening. Presentación oral en *IEEE EMBS Point-of-Care Healthcare Technologies (PHT)* conference, Bangalore, India (enero 16-18, 2013), art. 6461314, pp. 180-183.
4. **Valderrama, J.**, Morales, J.M., Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. Automatic quality assessment and response detection of auditory evoked potentials based on response tracking. Presentación oral en *International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG)* meeting, New Orleans, LA (junio 9-13, 2013).

1. INTRODUCCIÓN

5. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Thornton, A.R.D., Sainz, M., Vargas, J.L. Auditory middle latency responses recorded at high stimulation rates using randomized stimulation and averaging. Presentación oral en *International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG)* meeting, New Orleans, LA (junio 9-13, 2013).
6. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. Deconvolution of overlapping responses and frequency domain-based artifact rejection methods using randomized stimulation. Presentación oral en *International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG)* meeting, New Orleans, LA (junio 9-13, 2013).
7. **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Kaf, W., Sainz, M., Vargas, J.L. A more efficient use of the recording time with randomized stimulation and averaging (RSA) in hearing screening applications. Ponente invitado en *9th International Conference of the Saudi Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, Riyadh, Reino de Arabia Saudí (marzo 4-6, 2014).

Contribuciones *peer-review* en congresos nacionales

1. Alvarez, I., **Valderrama, J.**, de la Torre, A., Segura, J.C., Sainz, M., Vargas, J.L. Reducción del tiempo de exploración de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral mediante estimulación aleatorizada. Presentación oral en *XXV Unión Científica Internacional de Radio (URSI)* national symposium, Bilbao, España (septiembre 15-17, 2010).
2. Morales, J.M., **Valderrama, J.**, Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C. Método automático de seguimiento de respuestas evocadas auditivas basado en la parametrización de series de registros. Presentación oral en *6^o Simposio CEA Bioingeniería 2014, Interfaces Mente-computador y Neurotecnologías*, Granada, España (junio 12-13, 2014). *Cognitive Area Networks* (2014), ISSN: 2341-4243, vol. 1, no. 1, pp. 75-80.

-
3. **Valderrama, J.**, Franco, M., Alvarez, I., de la Torre, A., Segura, J.C. Registro de potenciales evocados auditivos mediante una arquitectura modular apropiada para propósitos de investigación. Presentación oral en *6^o Simposio CEA Bioingeniería 2014, Interfaces Mente-computador y Neurotecnologías*, Granada, España (junio 12-13, 2014). *Cognitive Area Networks* (2014), ISSN: 2341-4243, vol. 1, no. 1, pp. 67-73.

Otras presentaciones no *peer-review*

1. **Valderrama, J.** Diseño e implementación de un sistema portátil de registro de respuestas evocadas auditivas del tronco cerebral utilizando estimulación acústica. Presentación póster en el *Campus de verano CEI BIO-TIC GENIL*, Universidad de Granada, Granada, España (junio 1, 2011).
2. De la Torre, A., Segura, J.C., **Valderrama, J.** Diseño, implementación y evaluación de un sistema avanzado de registro de potenciales evocados auditivos del tronco (PEAT) basado en señalización codificada. Presentación oral en *Noche de los Investigadores (European Researchers' Night)*, Universidad de Granada, Granada, España (septiembre 27, 2013).
3. Kaf, W., **Valderrama, J.** Recording of auditory evoked potentials at high stimulus rate using the CLAD and RSA methods. Presentación oral en *CITIC-UGR*, Universidad de Granada, Granada, España (noviembre 13, 2013).

Existen otras publicaciones que no han sido fruto directo del presente trabajo pero que sí han formado parte del trabajo del doctorando durante el periodo de formación doctoral.

Otras publicaciones relacionadas

1. Alvarez, I., de la Torre, A., **Valderrama, J.**, Roldan, C., Sainz, M., Segura, J.C., Vargas, J.L. Changes over time of the refractory properties measured from ECAP in Pulsar CI¹⁰⁰ cochlear implant recipients. *International of Advanced Otology* (2011), vol. 7, no. 3, pp. 398-407.

1. INTRODUCCIÓN

En el marco de esta tesis doctoral, se han realizado los siguientes **proyectos fin de carrera**.

1. “Método automático de seguimiento de respuestas evocadas auditivas basado en la parametrización de series de registros”. Autor: José Manuel Morales Espínola. Dirigido por: Isaac Manuel Álvarez Ruiz y Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela. Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones. E.T.S. de Ingenierías Informática y de Telecomunicación. Universidad de Granada. Fecha: Julio de 2014. Nota: Cum Laude (10).
2. “Diseño e implementación de un equipo portátil para la adquisición de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral”. Autor: Miguel Franco Morcillo. Dirigido por: Isaac Manuel Álvarez Ruiz y Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela. Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones. E.T.S. de Ingenierías Informática y de Telecomunicación. Universidad de Granada. Fecha: Julio de 2014. Nota: Sobresaliente (9.5).

El trabajo de investigación llevado a cabo en esta tesis doctoral está enmarcado dentro de los **proyectos de investigación**:

- “Diseño, implementación y evaluación de un sistema avanzado de registro de potenciales evocados auditivos del tronco (PEAT) basado en señalización codificada” (TEC2009-14245), Plan Nacional de I+D (2008-2011), Ministerio de Economía y Competitividad (Gobierno de España) y Fondos Europeos de Desarrollo Regional (2007-2013) (European Commission).
- “Recording of auditory brainstem and middle latency responses” (PYR-2014-3), Granada Excellence Network of Innovation Laboratories - Startup Projects for Young Researchers Programme, Campus de Excelencia Internacional, Ministerio de Economía y Competitividad (Gobierno de España).

El periodo de investigación doctoral del autor de esta memoria ha contado con las siguientes **fuentes de financiación**:

- “Programa de Formación de Profesorado Universitario” (AP2009-3150), Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Gobierno de España).
- “Ayudas para estancias breves en España y en el extranjero a personal investigador en formación del Programa de Formación de Profesorado Universitario” (AP2009-3150), Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Gobierno de España).

1.5. Organización de la tesis

Esta memoria de tesis doctoral está organizada en ocho capítulos y tres apéndices, cuyo contenido se presenta a continuación.

El capítulo 2 presenta el estado del arte de los principales temas abordados en esta tesis doctoral. En este capítulo se presenta una descripción (a) de la fisiología del sistema auditivo periférico y del tronco cerebral; (b) de los parámetros involucrados y de la instrumentación necesaria para el registro de potenciales evocados auditivos; (c) de los conceptos básicos de procesado de señal de las técnicas y procedimientos desarrollados en esta tesis; (d) de las diferentes técnicas de estimulación a alta tasa basadas en deconvolución; y (e) de las técnicas existentes para determinar la presencia de actividad neuronal en las señales registradas.

El capítulo 3 presenta la arquitectura modular de registro de potenciales evocados auditivos desarrollada en el marco de esta tesis doctoral. El carácter modular de esta arquitectura permite la configuración de sistemas de registro óptimos para aplicaciones específicas de investigación. Este capítulo presenta una configuración de registro apropiada para registrar de forma flexible señales ABR y MLR. Además, se presenta el diseño, la caracterización y la evaluación de una unidad de amplificación de bajo coste y altas prestaciones que puede utilizarse como un módulo de la arquitectura presentada. El sistema desarrollado se compara en este capítulo con un sistema de registro comercial mediante un estudio clínico con 30 sujetos potencialmente patológicos. En este estudio se muestra que la calidad de las señales obtenidas con ambos sistemas es comparable.

1. INTRODUCCIÓN

En el capítulo 4 se presentan las estrategias de registro de potenciales evocados auditivos a altas tasas de estimulación desarrolladas en esta tesis: las técnicas *randomized stimulation and averaging* (RSA) e *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA). El rendimiento de ambas técnicas ha sido evaluado y comparado con el de técnicas análogas, validándose su implementación en el registro de señales ABR y MLR a altas tasas de estimulación. Finalmente, en este capítulo se presenta un estudio en el que se analiza si el uso de altas tasas de estimulación con la técnica RSA podría ayudar a reducir el tiempo de duración de la prueba, obteniéndose resultados alentadores especialmente cuando se utilizan altos niveles de intensidad.

El capítulo 5 presenta un análisis de los mecanismos de adaptación neuronal rápidos y lentos basado en el análisis de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral registrados con RSA. En este capítulo, se describe la técnica de *separación de respuestas*, la cual permite la categorización de respuestas auditivas en función del ISI con el estímulo anterior. Este estudio pone de manifiesto por primera vez en seres humanos los efectos de los mecanismos de adaptación rápidos y lentos, con resultados equivalentes a los obtenidos en estudios con experimentación animal.

El capítulo 6 describe la técnica *fitted parametric peaks* (FPP), la cual permite la evaluación automática de la calidad y la parametrización de las principales componentes de señales ABR en términos de amplitud, latencia y anchura. Esta técnica se basa en la sintetización de picos paramétricos que se ajustan a una señal de test. Por un lado, el rendimiento de esta técnica se compara con la parametrización de picos realizada de forma manual por un experto, y por otro, la evaluación automática de la calidad proporcionada por las técnicas basadas en FPP, en el coeficiente de correlación (r), en F_{sp} , y en la correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr) se compara con la obtenida de forma subjetiva por cinco evaluadores expertos. Los resultados de este estudio muestran que la técnica FPP permite la parametrización de las ondas III y V de forma precisa, y que FPP es la técnica que proporciona la evaluación de la calidad que más se aproxima a la evaluación subjetiva promedio de una serie de expertos. Esta técnica permite realizar evaluaciones objetivas del rendimiento del sistema y de las técnicas de estimulación desarrolladas en esta tesis.

Los capítulos 7 y 8 presentan, respectivamente, un resumen redactado en español y en inglés del contenido de esta tesis doctoral, las principales aportaciones y las principales conclusiones alcanzadas. Asimismo, se plantean una serie de líneas de trabajo futuro que serían interesantes de abordar para dar continuidad a este trabajo.

Los apéndices A, B y C presentan material suplementario de esta tesis doctoral.

1.6. Aprobación del comité ético

Todos los sujetos explorados durante las sesiones de registro en los experimentos de esta tesis doctoral fueron voluntarios y fueron informados en detalle sobre el protocolo experimental y posibles efectos adversos de la prueba. Cada participante firmó una hoja de consentimiento informado antes del inicio de cada sesión de registro, la cual fue llevada a cabo conforme al Código de Ética de la World Medical Association para experimentos que involucran a seres humanos (Declaración de Helsinki). Las sesiones de registro tuvieron lugar en el Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España) y en el Royal South Hants Hospital (Southampton, Reino Unido). El protocolo de registro fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario San Cecilio, por el Comité de Ética de Investigación Humana de la Universidad de Granada y por el Research Ethics Committee establecido por la Health Research Authority (Ref.: RHM ENT0082).

1. INTRODUCCIÓN

Capítulo 2

Estado del arte

En este capítulo se presenta el estado del arte de los principales temas abordados en esta tesis doctoral. En primer lugar, se presenta una descripción de la fisiología del sistema auditivo periférico, en la que se describen los principales mecanismos involucrados en el proceso de transducción de las ondas de presión sonoras a estímulos eléctricos en el nervio auditivo. Seguidamente, se presenta una descripción de los potenciales evocados auditivos: electrococleografía (ECoChG), potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR: *auditory brainstem response*) y potenciales de latencia media (MLR: *middle latency response*). A continuación, se describen los elementos involucrados y el protocolo seguido en el registro de estas señales, así como métodos avanzados que permiten el registro de estas señales a altas tasas de estimulación. Finalmente, se presenta una descripción de los diferentes métodos subjetivos y automáticos que se suelen emplear para determinar la presencia de respuesta auditiva en las señales registradas.

2.1. Fisiología del sistema auditivo periférico

2.1.1. Breve historia

Resulta conveniente presentar un breve contexto histórico sobre los avances en fisiología de la audición. La mayor parte de los primeros investigadores de la anatomía coclear denominaron a las estructuras con sus propios nombres, como por ejemplo, Deiters, Hensen, Claudius, Reissner, y por supuesto, Alfonso Corti. A pesar de las descripciones detalladas de sus estudios, las funciones mecánicas, electrofisiológicas y biomecánicas de estas estructuras no han sido planteadas hasta las últimas décadas del siglo XX y aún no se comprenden en su totalidad. El descubrimiento de los microfónicos cocleares (CM: *cochlear microphonics*) ayudó a mejorar el conocimiento sobre la mecánica de la membrana basilar y la fisiología de las células ciliadas. En un inicio, los modelos cocleares mecánicos y electrofisiológicos estaban basados fundamentalmente en el trabajo pionero de [Von Békèsy \[1960\]](#) y en la teoría de la batería de [Davis \[1965\]](#). Más tarde, el descubrimiento de las otoemisiones acústicas (OAE: *otoacoustic emissions*) permitió dar pasos importantes en la comprensión de la mecánica coclear. Este descubrimiento, junto con las observaciones de que la forma física de las células ciliadas depende de su estado de polarización, ha llevado a conocer que la electrofisiología y la mecánica de las células ciliadas están estrechamente relacionadas y que las células ciliadas externas (OHC: *outer hair cells*) actúan como un amplificador biológico [[Brownell et al., 1985](#); [Kemp, 1978, 1979](#)]. Además, se conoce que el metabolismo de estas unidades biomecánicas requiere un gran aporte energético y que su correcto funcionamiento depende de la integridad mecánica de numerosas estructuras [[Harrison, 2007](#); [Wangemann, 2002](#)].

2.1.2. El oído externo y oído medio

En todas las especies, incluido en el ser humano, el pabellón auditivo (*pinna*) y el conducto auditivo externo (CAE) modifican el espectro acústico de los sonidos que alcanzan la membrana timpánica. Estas modificaciones espectrales dependen del ángulo de incidencia del sonido con el eje del canal auditivo, y pueden proporcionar información sobre la posición espacial de una fuente de sonido.

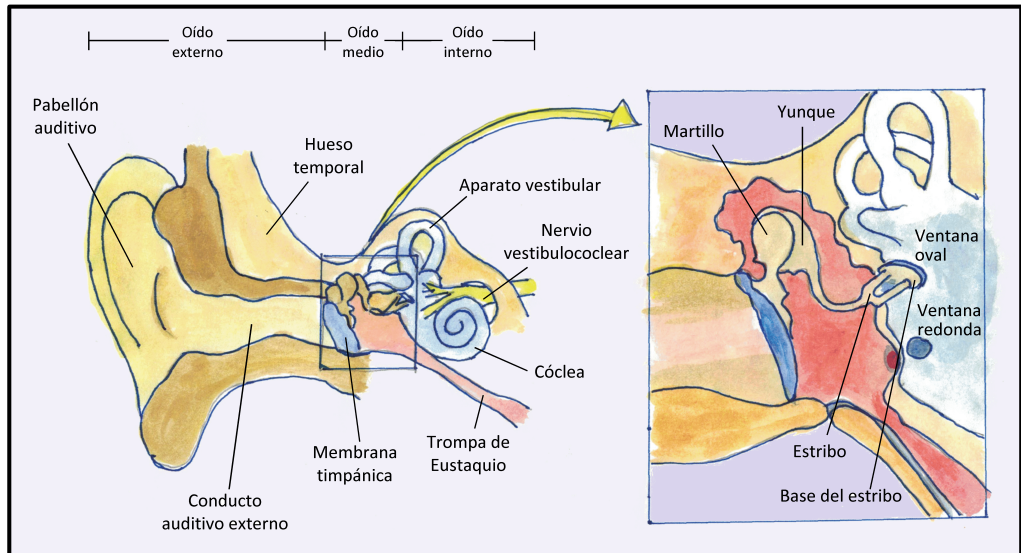


Figura 2.1: Anatomía general del sistema auditivo periférico.

El pabellón auditivo de muchos mamíferos presenta un diseño que permite realzar las propiedades de los mecanismos de localización de fuentes sonoras.

En el ser humano, la membrana timpánica es ligeramente cónica, con un área de superficie de unos 85 mm^2 . La membrana timpánica está compuesta por una serie de fibras de colágeno radiales, de morfología circular. Estas fibras están recubiertas externamente por una capa epidérmica, continuación de la piel del canal auditivo [Lim, 1970]. La superficie interna del tímpano está formada por una capa de mucosa de células escamosas. El estado de la membrana timpánica puede ser un factor influyente sobre el nivel o el filtrado espectral de un estímulo.

La figura 2.1 muestra la anatomía general del sistema auditivo periférico. La cavidad del oído medio tiene una capacidad de unos 2 mL, e incluye la cavidad superior y el receso epitimpánico, el cual acomoda los huesos martillo, yunque y estribo. En la parte inferior de la cavidad del oído medio se encuentra la trompa de Eustaquio. Las vibraciones del sonido se transmiten desde la membrana timpánica hasta la ventana oval a través del martillo, yunque y estribo. El tensor timpánico y el músculo estapedio tienen un efecto atenuador sobre estos osículos. La contracción del tensor timpánico aplica tensión a la membrana timpánica. La

2. ESTADO DEL ARTE

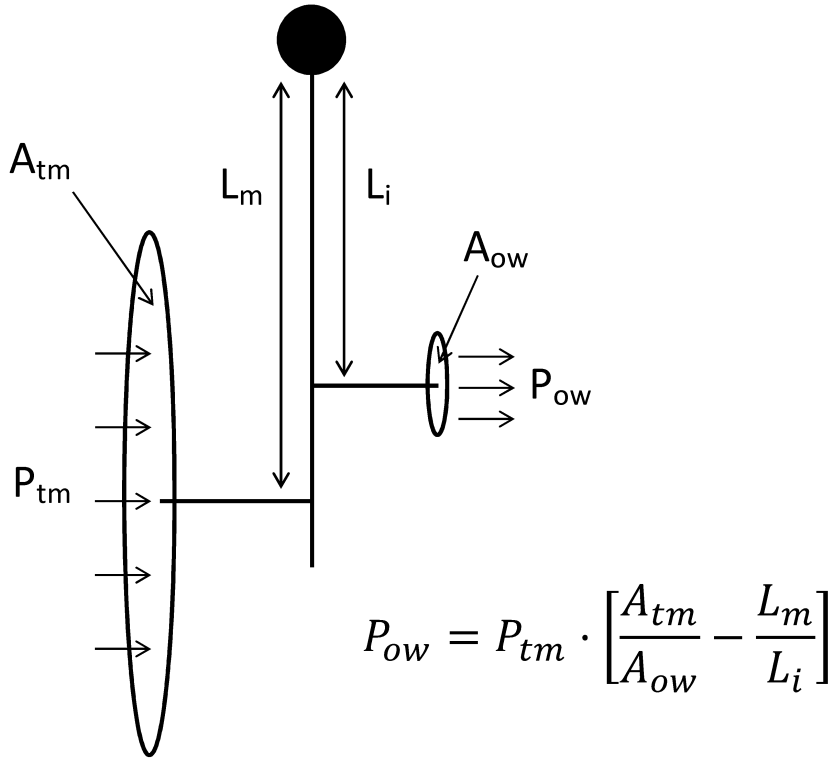


Figura 2.2: Representación esquemática del sistema de adaptación de impedancias del oído medio. P_{tm} , presión en la membrana timpánica; P_{ow} , presión en la ventana oval; A_{tm} , superficie de la membrana timpánica; A_{ow} , superficie de la ventana oval; L_m , longitud del martillo; L_i , longitud del yunque. Figura adaptada a partir de [Evans, 1982; Hall, 2007].

contracción del músculo estapedial provoca movimientos laterales de la base del estribo con el fin de atenuar vibraciones.

La principal función del oído medio es la de adaptación de impedancias, transformando las ondas de sonido aéreas en ondas de presión en los compartimentos de fluido de la cóclea. El aire, al ser compresible, tiene una impedancia acústica menor que el agua (principalmente el contenido de la cóclea). Si las ondas de sonido incidiesen directamente sobre la membrana de la ventana oval, tan sólo un pequeño porcentaje de energía pasaría a los fluidos del oído medio, mientras que alrededor del 97 % de la energía sería reflejada. En la adaptación de impedancias del oído medio, alrededor del 65 % de la energía incidente se transmite de forma

efectiva a la cóclea. Una serie de mecanismos contribuyen en la adaptación de impedancias, siendo el más relevante la diferencia de superficies entre el área de la membrana timpánica y la superficie de la base del estribo, cuyo ratio es de alrededor 35:1. Otro factor es la ventaja mecánica que resulta de las diferencias en las longitudes en la palanca formada por el martillo y el yunque. La figura 2.2 muestra el efecto de ambos factores en el proceso de adaptación de impedancias del oído medio.

El estado de la cavidad del oído medio influencia significativamente la señal que alcanza la cóclea en términos de amplitud y contenido espectral. Las acumulaciones de fluido en el oído medio (por ejemplo, como consecuencia de una otitis) afectará a la estimulación del sistema auditivo. La transmisión del sonido a través del oído medio también puede modificarse mediante la contracción del tensor timpánico y del músculo estapedial, el cual incrementa la rigidez de la cadena de huesecillos y, por tanto, atenúa principalmente sonidos de baja frecuencia [Møller, 1974]. Los músculos del oído medio pueden activarse mediante sonidos de origen ipsilateral o contralateral a intensidades de 80 dB de nivel de presión sonora (SPL: *sound pressure level*). En seres humanos, el reflejo estapedial del oído medio involucra principalmente al músculo estapedial, presentando un retardo de varias decenas de milisegundos.

La trompa de Eustaquio en seres humanos tiene una longitud de alrededor 35 mm. Normalmente, la cavidad de este tubo se encuentra cerrada de forma pasiva. En los procesos de deglución y bostezo, una serie de músculos actúan para abrir el tubo. Este proceso permite la ecualización de la presión a lo largo de la membrana timpánica, que es el principal rol del tubo de Eustaquio. Los cambios de presión en el oído medio pueden atenuar la señal de entrada o cambiar la función de transferencia del oído medio.

2.1.3. El oído interno

El oído interno en los mamíferos consta de una serie de sacos y conductos membranosos (el laberinto membranoso) encerrados en un armazón de hueso (laberinto óseo), el cual está incrustado dentro del hueso temporal (figura 2.1). El laberinto membranoso contiene los epitelios sensoriales auditivos y vestibulares,

2. ESTADO DEL ARTE

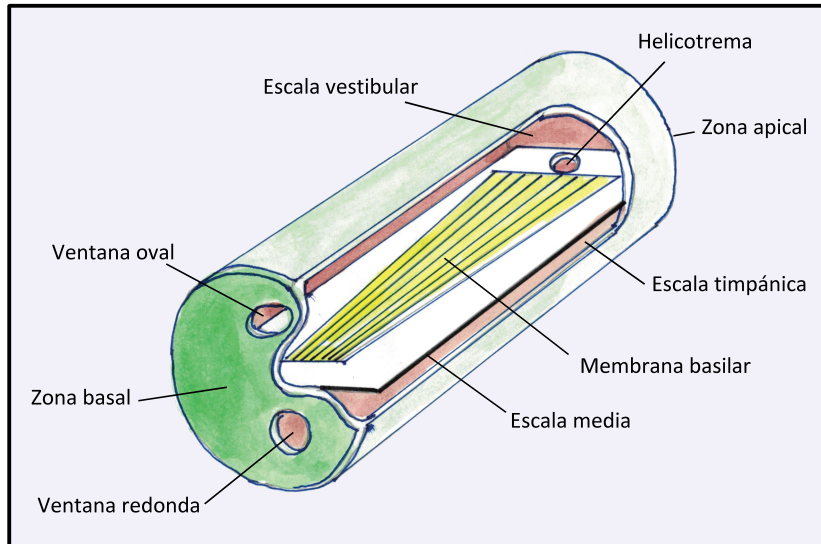


Figura 2.3: Diagrama simplificado de la estructura coclear.

y está relleno de un líquido denominado endolinfa, el cual presenta una concentración alta en K^+ y baja en Na^+ , similar a la composición iónica de los fluidos intracelulares. Entre los laberintos membranoso y óseo se encuentra la perilinfa, líquido rico en iones sodio y bajo en iones potasio, de una composición similar a los fluidos extracelulares. Las diferencias iónicas entre la endolinfa y la perilinfa se mantienen mediante capas epiteliales que rodean el laberinto membranoso [Smith, 1978].

2.1.3.1. La cóclea

La estructura básica de la cóclea es similar en todos los mamíferos. El canal coclear se encuentra dividido en tres espacios: las escalas vestibular y timpánica están rellenas de perilinfa; y la escala media, que forma parte del sistema endolinfático. La membrana de la escala media junto con el órgano de Corti forman el conducto membranoso coclear. La zona basal de este conducto comunica con el sáculo y la ventana oval. En el ápice, el conducto coclear termina en el helicotrema, el cual conecta la escala vestibular y la escala timpánica. La figura 2.3 muestra un diagrama simplificado de la estructura coclear en el que pueden observarse las ventanas oval y redonda, la membrana basilar, y la conexión de las

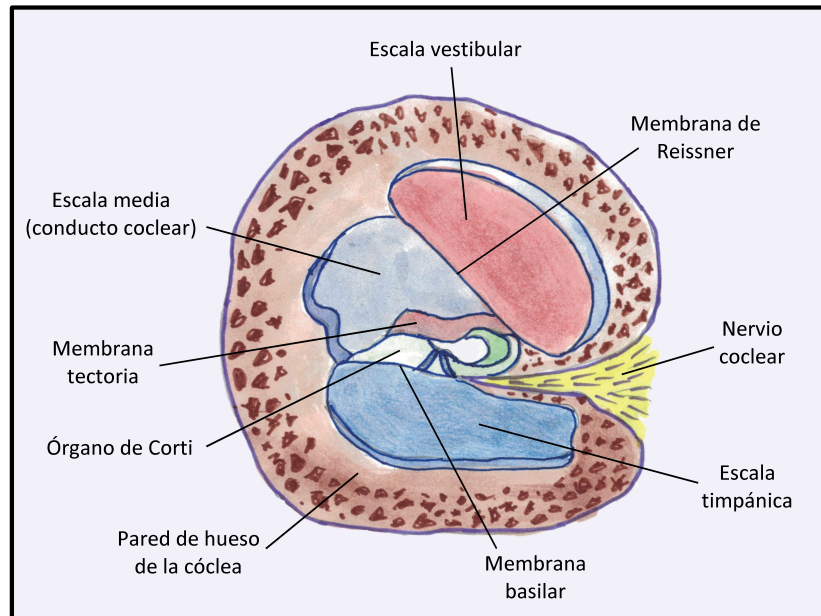


Figura 2.4: Diagrama de la sección de la cóclea.

escalas vestibular y timpánica a través del helicotrema. La figura 2.4 muestra un diagrama de la sección de la cóclea. En esta figura se observa que las escalas vestibular y media están separadas por la membrana de Reissner, y que las escalas media y timpánica están separadas por la membrana basilar. La figura 2.5 muestra una fotografía de la cóclea de una chinchilla, en la que se pueden identificar el estribo, la ventana oval, la ventana redonda y las escalas vestibular y timpánica.

2.1.3.2. La membrana basilar

La membrana basilar separa las escalas media y timpánica, y sobre ella se sitúa el órgano de Corti, tal y como muestra la figura 2.4. Los movimientos de la base del estribo en la ventana oval provocan fluctuaciones de presión, que son transmitidas a través de las escalas vestibular y media a lo largo de la cóclea hasta la escala timpánica. Estos cambios de presión son amortiguados mediante la flexión de la ventana redonda, sin la cual los fluidos de la cóclea no podrían desplazarse. Los cambios de presión varían en el tiempo de acuerdo con las vibraciones del estímulo de sonido. La membrana basilar es más rígida en

2. ESTADO DEL ARTE

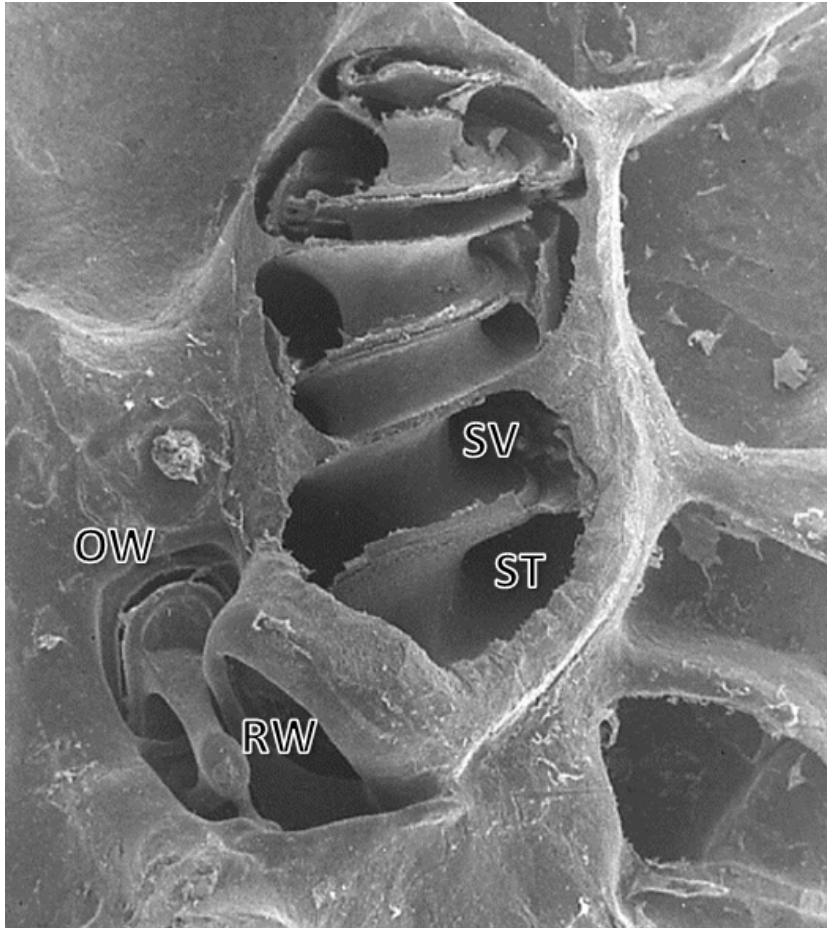


Figura 2.5: Fotografía electrónica del tejido óseo de la cóclea de una chinchilla [Harrison & Mount, 1999]. OW, ventana oval; RW, ventana redonda; ST, escala timpánica; SV, escala vestibular. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Dr. Robert V. Harrison y Dr. Richard Mount (Auditory Science Lab, The Hospital for Sick Children & University of Toronto).

su zona basal, disminuyendo su rigidez de forma progresiva conforme se avanza a la región apical, tal y como muestra la figura 2.3. El gradiente de rigidez de la membrana basilar proviene de su anchura, la cual incrementa hacia la zona apical; de su grosor, el cual disminuye hacia la zona apical; y de la anatomía de la membrana. La membrana basilar presenta una longitud aproximada de unos 33 mm, con una anchura de 100 μm en la zona basal y de 500 μm en la zona apical.

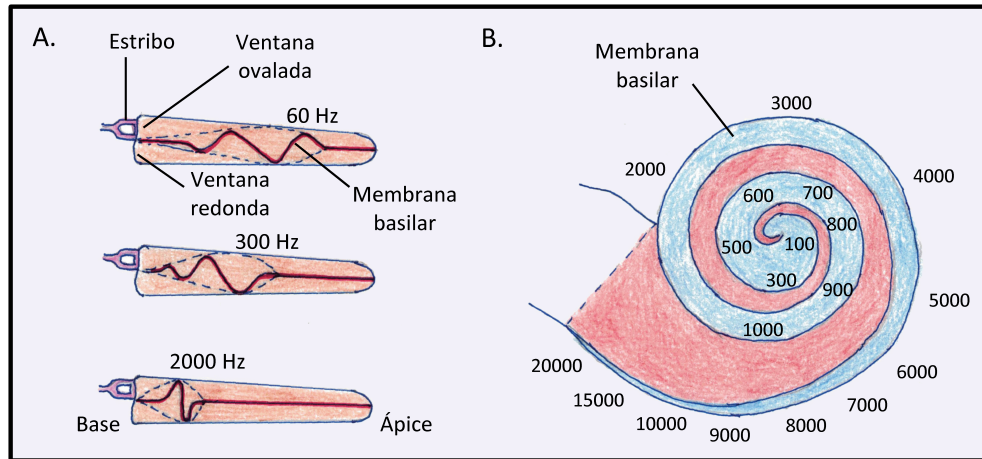


Figura 2.6: (A) Diagrama del desplazamiento de la membrana basilar en función de la frecuencia del estímulo. (B) Diagrama de frecuencias características asociadas a diferentes secciones de la cóclea.

Los efectos funcionales de las diferencias de rigidez de la membrana basilar a lo largo de la cóclea se ilustran en la figura 2.6. Para estímulos basados en tonos puros, las fluctuaciones de presión establecen una onda viajera (figura 2.6.A). La onda se propaga en dirección apical, y su envolvente alcanza un máximo en una posición determinada de la cóclea que viene determinada por la frecuencia del estímulo, disminuyendo después rápidamente su amplitud [Evans, 1982; Tonndorf, 1960]. La figura 2.6.B presenta un diagrama de frecuencias características (CF: *characteristic frequency*) asociadas a diferentes secciones de la cóclea. Estos diagramas representan los efectos del desplazamiento pasivo de la membrana basilar, el cual está relacionado con la estructura mecánico-física sin la influencia de procesos activos biológicos. Estos procesos activos serán descritos tras abordar los mecanismos de transducción coclear.

2.1.3.3. El órgano de Corti

La figura 2.7 muestra un diagrama del órgano de Corti. El órgano de Corti está situado sobre la membrana basilar, y está formado por las células ciliadas externas e internas, células de soporte, y terminales de neuronas que inervan a las células ciliadas. La figura 2.8 muestra una imagen de la superficie del órgano

2. ESTADO DEL ARTE

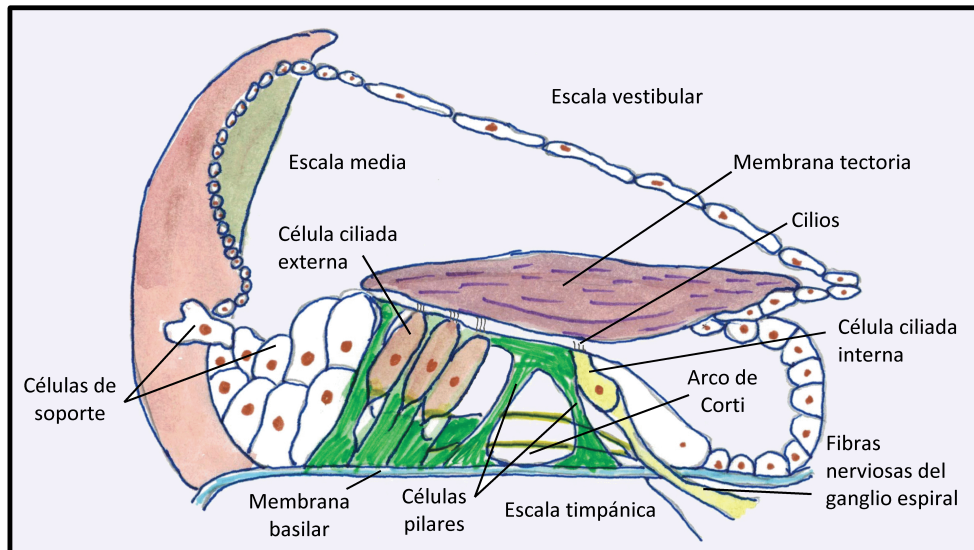


Figura 2.7: Diagrama del órgano de Corti.

de Corti proporcionada por un microscopio electrónico, en donde se ha quitado la membrana tectoria de la lámina reticular para mostrar el patrón de células ciliadas externas e internas. Las células ciliadas están sostenidas por un sistema de células de soporte formado por las células de Hensen, las células de Deiters y las células Pilares. Las células de soporte se pueden identificar por una serie de microcilios en su superficie, al contrario que las células ciliadas, que tienen menos microcilios.

2.1.3.4. Células ciliadas externas

La figura 2.9 muestra una fotografía realizada mediante un microscopio electrónico de una célula ciliada externa y de la estructura de soporte. Estas células presentan una forma cilíndrica, y están orientadas de forma oblicua. Las OHCs se organizan en tres hileras de unas 4000 OHCs a lo largo de la cóclea. Cada OHC puede albergar de 50 a 150 cilios con forma de V o W, organizados en filas. La longitud de los cilios es mayor en la fila exterior (más apartada del eje central de la cóclea, o modiolo), tal y como muestra la figura 2.10. La longitud promedio de los cilios depende de la posición a lo largo de la cóclea, pudiendo ser de hasta de $8 \mu m$ en la zona apical, pero inferior a $2 \mu m$ en la zona basal. La punta de cada cilio de

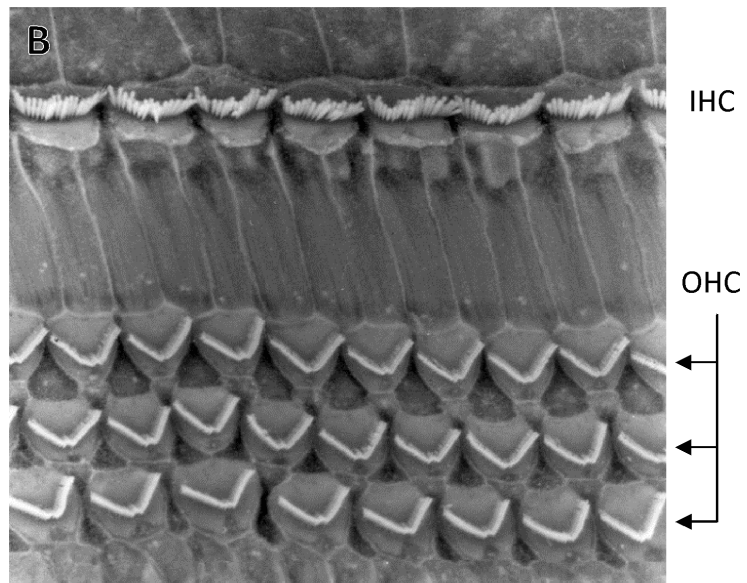
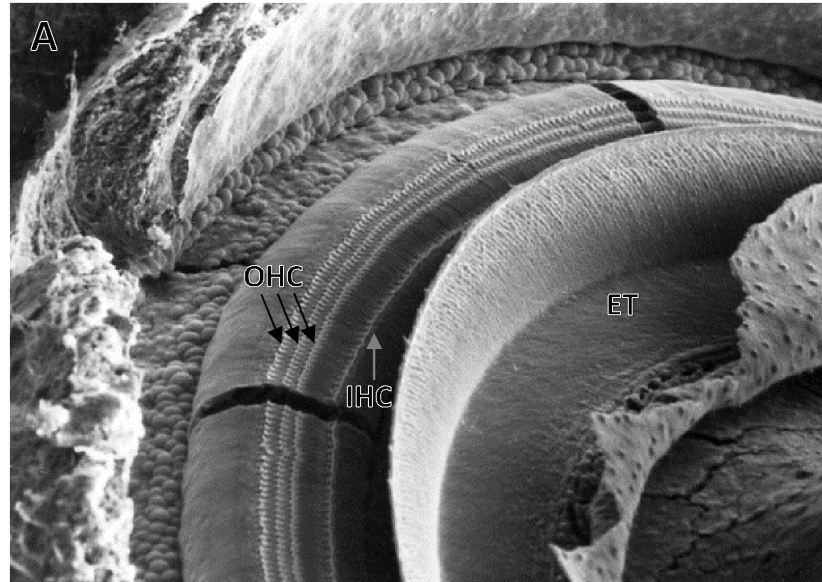


Figura 2.8: (A) Fotografía electrónica de las hileras de células ciliadas internas y externas. (B) Detalle de las hileras de OHCs e IHCs. ET, Escala timpánica. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Dr. Robert V. Harrison y Dr. Richard Mount (Auditory Science Lab, The Hospital for Sick Children & University of Toronto).

2. ESTADO DEL ARTE

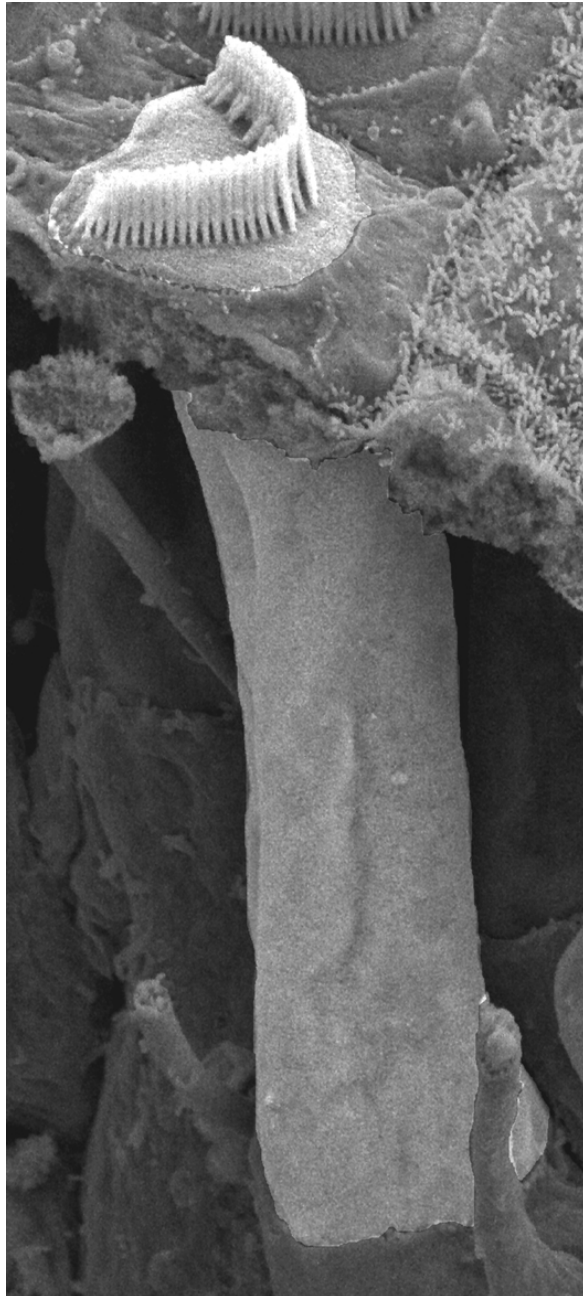


Figura 2.9: Fotografía de una célula ciliada externa y de la estructura de soporte. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Prof. David N. Furness (Institute for Science and Technology in Medicine, Keele University).

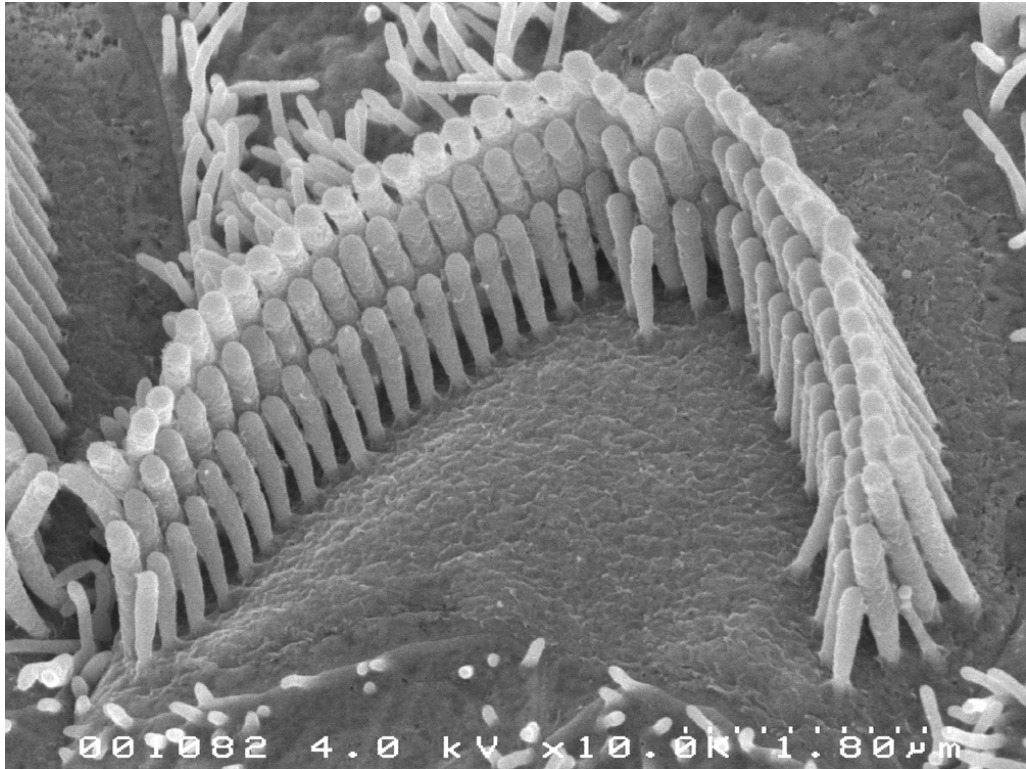


Figura 2.10: Fotografía de los cilios de una célula ciliada externa. La autorización para el uso de esta fotografía en esta tesis fue concedida por el Prof. David N. Furness (Institute for Science and Technology in Medicine, Keele University).

las filas interiores está conectado con el cilio de la siguiente fila mediante un fino ligamento [Pickles *et al.*, 1984]. Las células ciliadas externas están en contacto tanto con terminaciones nerviosas aferentes como eferentes. No obstante, las terminaciones nerviosas aferentes de las células ciliadas externas componen tan sólo el 10% de las neuronas aferentes del ganglio espiral de la cóclea, predominando en las OHCs la innervación eferente.

2.1.3.5. Células ciliadas internas

Las células ciliadas internas presentan una morfología similar a la de una botella, con una región apical estrecha y un voluminoso cuerpo celular, inclinado hacia el túnel de Corti. Las IHCs están organizadas en una sola fila de alrededor 6000

2. ESTADO DEL ARTE

IHCs a lo largo de la cóclea. La dimensión de las IHCs es constante a lo largo de la cóclea. La superficie cuticular es ovalada, de $1.5 \mu m$ de grosor aproximadamente, y cada IHC contiene alrededor de 60 cilios. Al igual que en las OHCs, los cilios de las IHCs están organizados en filas con forma de V y W, en donde los cilios de las filas interiores están conectados a los cilios de las filas siguientes mediante finos conectores. La base de cada IHC tiene contacto con alrededor de 20 terminaciones nerviosas aferentes. Existen pocas terminaciones eferentes directamente conectadas a las IHCs, predominando en las IHCs la inervación aferente.

2.1.3.6. La membrana tectoria

La membrana tectoria se sitúa sobre los epitelios sensoriales, tal y como muestra la figura 2.7. La membrana tectoria parece ser como una especie de gel suave, que incrementa su espesor desde la base al ápice de la cóclea [Steel, 1983]. Tal y como muestra la figura 2.7, los estereocilios de las OHCs están en contacto con la sección inferior de la membrana tectoria. Por el contrario, los cilios de las IHCs pueden moverse libremente por el espacio inferior a la membrana tectoria.

2.1.3.7. Inervación coclear

La inervación de la cóclea consiste principalmente en una serie de neuronas aferentes que transmiten información hacia el sistema auditivo central y en neuronas cocleares eferentes que ejercen cierto control sobre la cóclea y sobre algunas fibras del nervio auditivo (por ejemplo, el sistema bascular). Las neuronas aferentes tienen sus cuerpos celulares en el ganglio espiral. Son células bipolares, presentando una porción periférica que se introduce en el órgano de Corti para hacer contacto con las células ciliadas y un axón central que compone el nervio auditivo, terminando en el núcleo coclear. Existen dos tipos de neuronas aferentes, las *inner radial fibers* inervan sólo a las IHCs, mientras que las *outer spiral fibers* inervan a las OHCs. Estas últimas componen aproximadamente del 5% al 10% de las neuronas aferentes [Spoendilin, 1978].

La mayor parte del sistema auditivo aferente está formado por *inner radial fibers*. Cada una de estas fibras termina directamente en las IHCs. No existen evidencias histológicas que sugieran que desde el origen de las fibras aferentes

en las células ciliadas hasta su terminación en el núcleo coclear, las neuronas aferentes hacen sinapsis entre sí o con cualquier otra neurona. Los axones del sistema aferente coclear se congregan en el modiollo, manteniendo una ordenación cocleotópica (o tonotópica) que se mantiene a lo largo de las vías auditivas. El número total de fibras aferentes varía según la especie. En seres humanos existen alrededor de 30 000 axones, comparados con los 50 000 del gato y los 24 000 de la cobaya.

2.1.3.8. Sistema de realimentación

El sistema auditivo presenta una serie de mecanismos de realimentación que permiten mejorar la capacidad de sintonización. Estos mecanismos de realimentación involucran a las IHCs (sensores), el tronco cerebral (control) y las OHCs (actuadores). Las IHCs constituyen el principal transductor sensorial del sistema auditivo, innervadas por una alta proporción de neuronas cocleares aferentes. Las neuronas aferentes de las OHCs apenas contribuyen a la percepción sensorial puesto que su conducción es demasiado lenta. El movimiento de los cilios de las IHCs se produce por el desplazamiento de la endolinfa a lo largo de la lámina reticular, el cual es producido por las diferencias de volumen entre la membrana basilar y tectoria debido al decalaje.

Las OHCs tienen una función sensorimotora. Estas células proveen de energía mecánica a las vibraciones de la membrana basilar causando la amplificación de estos movimientos. En otras palabras, las OHCs aportan energía electro-mecánica a la membrana basilar. La función motora de las OHCs se puede analizar mediante una serie de observaciones experimentales. Kemp [1978] observó que las OHCs de la cóclea dan lugar a una señal mecánica que puede ser medida, actualmente conocida como otoemisiones acústicas (OAE). Brownell [1990] observó que la morfología de las OHCs varía en función de su estado de polarización. La figura 2.11 ayuda a conceptualizar el papel de los procesos pasivo versus activo realzando la capacidad de sintonización del sistema auditivo [Pickles, 1992]. Los procesos mecánicos producidos de forma activa por las OHCs actúan para aumentar la amplitud de la vibración en las regiones de la membrana basilar donde se produce un desplazamiento máximo. Los mecanismos exactos involucrados

2. ESTADO DEL ARTE

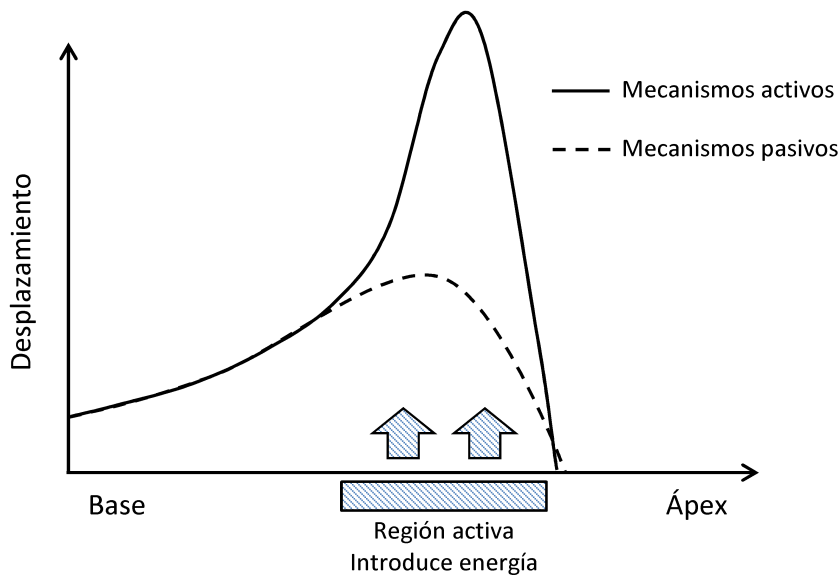


Figura 2.11: Modelo conceptual que muestra cómo el desplazamiento de la membrana basilar puede ser amplificado mediante los procesos activos impulsados por las OHCs. Figura adaptada a partir de [Pickles, 1992].

en este proceso activo son todavía desconocidos. Algunos autores piensan que las OHCs directamente impulsan de forma mecánica el proceso de amplificación, mientras que otros argumentan que la amplificación es debida a un proceso local de relajación de la membrana basilar, permitiendo un desplazamiento de la amplitud más pronunciado. En cualquier caso, la amplificación de los movimientos de la membrana basilar a consecuencia de la influencia de las OHCs es detectada por las IHCs, incrementando su capacidad de sintonización.

2.1.3.9. Transducción mecano-eléctrica

Antes de describir la dinámica electrofisiológica coclear, se deben considerar el potencial eléctrico y las concentraciones iónicas de las distintas secciones de la cóclea. La escala vestibular y la escala timpánica contienen perilinfa, fluido con una composición similar a los fluidos extracelulares: rica en iones Na^+ pobre en K^+ . La escala media está rellena de endolinfa, pobre en Na^+ y rica en K^+ , presentando una composición parecida a los fluidos intracelulares. El potencial eléctrico de la escala timpánica puede definirse como 0 mV. La escala vestibular

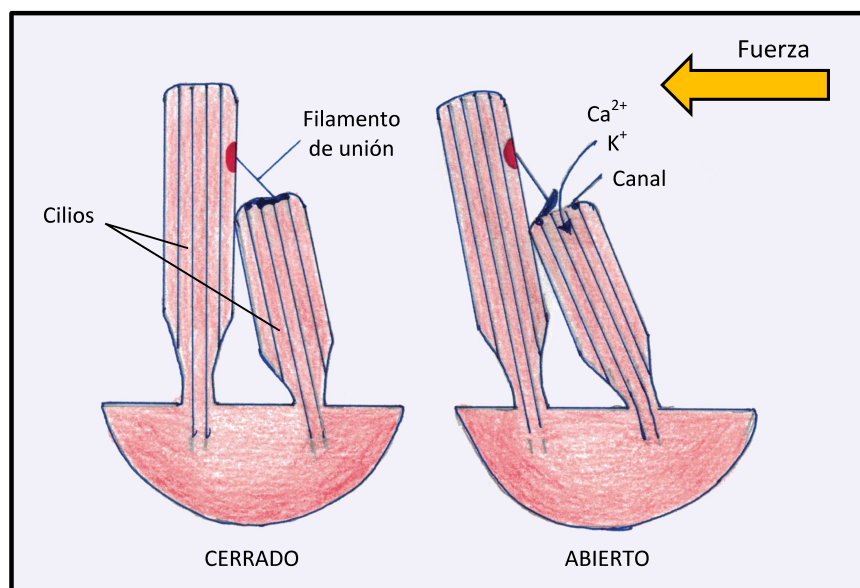


Figura 2.12: Diagrama que muestra la apertura de los canales iónicos en función del movimiento de los cilios.

también tiene un potencial cercano a 0 mV. Por el contrario, la escala media presenta un potencial eléctrico de alrededor de +80 mV, denominado como potencial endolinfático (EP: *endolymphatic potential*). La fuente responsable de la alta concentración de K^+ (y por tanto, del EP positivo) es la estría vascular. Las células de la estría son una fuente de iones K^+ que se introducen en el espacio endolinfático. Dentro del órgano de Corti, existen mecanismos de reciclaje de iones K^+ que recogen estos iones utilizados en el proceso de transducción y los transportan de nuevo a la estría vascular para su reutilización [Wangemann, 2002]. El mantenimiento del EP requiere un aporte considerable de energía metabólica en la segregación de iones K^+ , siendo además un sistema especialmente vulnerable frente a problemas fisiológicos.

El movimiento de los cilios de las células ciliadas se produce hacia los cilios de mayor longitud, resultando en la apertura de canales iónicos, que se encuentran en la región apical de los cilios, alrededor de los nexos de unión que mantienen juntos los cilios. La apertura de estos canales supone un flujo de iones positivos hacia el interior de la célula, principalmente K^+ , que producen la depolarización

2. ESTADO DEL ARTE

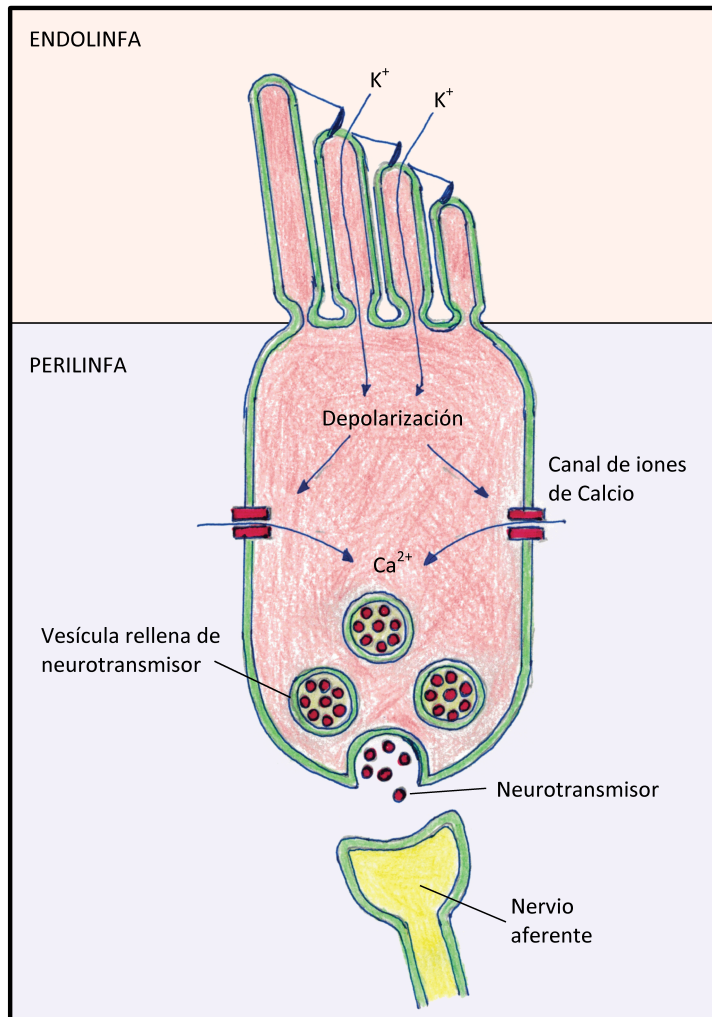


Figura 2.13: Diagrama que esquematiza el proceso de liberación de neurotransmisor debido a la apertura de canales iónicos.

de la célula ciliada. Cuando el movimiento de los cilios se produce en la dirección opuesta (hacia los cilios de menor longitud), se produce el cierre de los canales iónicos, reduciendo por tanto el flujo de iones positivos, y provocando la hiperpolarización de la célula ciliada. La figura 2.12 esquematiza la apertura de los canales iónicos en función del movimiento de los cilios.

2.1.3.10. Generación del potencial de acción

La depolarización de las células ciliadas resulta en la liberación de un neurotransmisor sobre la sinapsis aferente, generando potenciales de acción postsináptica en las neuronas aferentes cocleares. El mecanismo de liberación de este transmisor es similar al conocido en otros tipos de sinapsis: la depolarización de la región presináptica provoca un influjo de Ca^{2+} que permite controlar la exocytosis de las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor. Ante la ausencia de estímulos de sonido, parece existir cierto nivel de liberación de neurotransmisor asociado a la actividad espontánea de las fibras del nervio coclear. Los receptores postsinápticos captan el neurotransmisor, abren canales iónicos, y generan potenciales postsinápticos de excitación. Si la depolarización aferente coclear es suficiente, se inicia la generación de un potencial de acción. La figura 2.13 esquematiza el proceso de liberación de neurotransmisor debido a la apertura de los canales iónicos.

2.1.3.11. Potenciales cocleares

Los potenciales cocleares pueden registrarse mediante electrodos, y están compuestos por los microfónicos cocleares (CM: *cochlear microphonics*), el potencial de sumación (SP: *summatory potential*), y el potencial de acción compuesto (CAP: *compound action potential*). Los CM y SP están asociados con el proceso de transducción producido en la célula ciliada, siendo unas de las primeras señales electrofisiológicas en ser registradas del sistema auditivo de un mamífero [Tasaki *et al.*, 1954; Wever & Bray, 1930a].

El CM tiene su origen en las superficies apicales de las células ciliadas, estando relacionado con el flujo de corriente entrante en las células ciliadas, dando lugar a los cambios de potencial de la membrana celular. De forma similar, el SP representa las componentes DC (*direct current*) promedio de la suma de los microfónicos cocleares. En la práctica clínica, las señales CM pueden indicar la integridad funcional de las células ciliadas. Tanto las células ciliadas internas como las externas contribuyen a estas señales, pero los CM representan principalmente la actividad de las OHCs, por ser más numerosas. Estudios recientes muestran que el registro de CM puede tener utilidad clínica, a pesar de que el uso de OAEs se

2. ESTADO DEL ARTE

ha establecido como la herramienta predominante para evaluar el funcionamiento de las OHCs.

El CAP es el potencial de acción compuesto del nervio coclear. Este potencial puede registrarse en el canal auditivo, mediante electrococleografía transtimpánica, o como el pico inicial de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR). El CAP es el resultado de la depolarización sincrona de muchos cientos de neuronas, por lo que el mejor tipo de estímulo para evocar este potencial es mediante estímulos de corta duración, tales como los clics o los pips. Los potenciales cocleares se describen con más detalle en la sección 2.2.1.

2.1.4. El nervio coclear

En este punto, se ha descrito cómo la cóclea transduce las vibraciones mecánicas del sonido en actividad eléctrica. En esta sección se presenta la respuesta electrofisiológica de las neuronas aferentes cocleares frente a un estímulo acústico.

El nervio coclear representa la vía de entrada de la información auditiva hacia el sistema nervioso central [Evans, 1975; Kiang *et al.*, 1965]. La mayor parte de las neuronas cocleares aferentes presentan cierta actividad espontánea ante la ausencia de estimulación acústica, dentro de un rango que varía entre 1 a 100 disparos por segundo. Liberman [1978] distingue entre tres tipos de tasa espontánea: baja ($< 0,5$ disparos por segundo), media ($0,5 - 18$ disparos por segundo) y alta (> 18 disparos por segundo). En este estudio, se demuestra que las neuronas más sensibles, esto es, aquellas con los umbrales más bajos, presentan una actividad espontánea mayor. La tasa de disparo en reposo es probablemente el resultado de liberaciones aleatorias de neurotransmisor en la sinapsis de las células ciliadas.

Cada fibra del nervio coclear responde mejor a un rango estrecho de frecuencias dependiendo de su posición de origen a lo largo de la cóclea. La respuesta a un tono puro provocará un aumento de la tasa de disparo promedio por encima de la actividad espontánea, tal y como muestra la figura 2.14.A Evans [1975]. Una neurona coclear responde a un tono puro mediante una descarga sincrona de respuestas que se adapta a lo largo del tiempo. Este fenómeno se ilustra en el histograma peri-estímulo (PSTH: *peristimulus time histogram*) de la figura 2.14.B

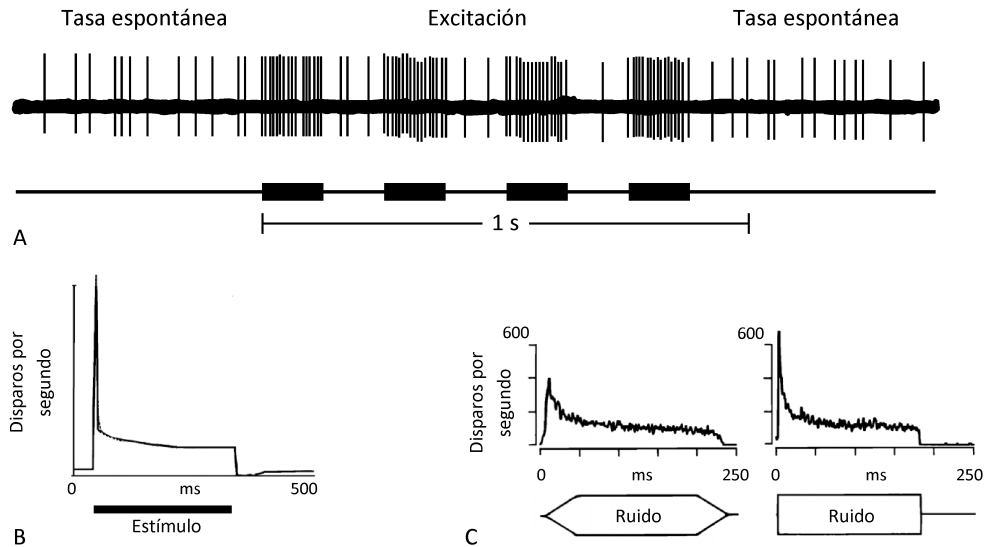


Figura 2.14: Respuesta de las fibras del nervio auditivo frente a un estímulo. (A) Diagrama de disparos a lo largo del tiempo de una fibra nerviosa en función de un estímulo tonal (adaptado a partir de [Evans \[1975\]](#)). (B) Histograma periéstímulo (PSTH) frente a un estímulo tonal (adaptado a partir de [Meddis \[1988\]](#); [Westerman \[1985\]](#)). (C) PSTH de un estímulo de comienzo gradual (izquierda) frente a un estímulo de comienzo abrupto (derecha) (adaptado a partir de [Delgutte \[1980\]](#)).

[[Meddis, 1988](#); [Westerman, 1985](#)]. En este diagrama se observa que en el inicio del estímulo se produce la descarga sincrónica de un numeroso grupo de neuronas, disminuyendo de forma exponencial el número de disparos hasta alcanzar una tasa adaptada. La finalización del estímulo conlleva un periodo en el que apenas se producen disparos, posiblemente asociado al tiempo de repolarización neuronal. Tras este periodo de repolarización, se presenta una tasa de disparo asociada a la actividad espontánea del nervio auditivo [[Harrison *et al.*, 1981](#)]. La figura 2.14.C muestra el PSTH frente a ráfagas de ruido con un comienzo abrupto (izquierda) comparado con un comienzo gradual (derecha) [Delgutte \[1980\]](#). En esta figura se muestra que la respuesta neuronal inicial es considerablemente mayor cuando el comienzo del estímulo es abrupto. Este hecho es un aspecto importante para el registro de potenciales evocados auditivos, en donde la amplitud de una respuesta evocada es proporcional al número de neuronas activadas de forma sincrónica. Tam-

2. ESTADO DEL ARTE

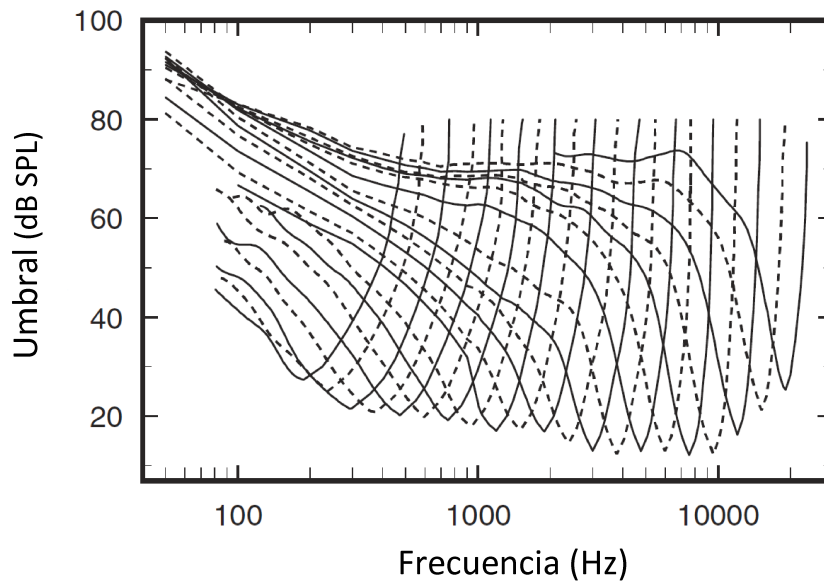


Figura 2.15: Representación sintética del nivel de presión sonora que provoca la activación de una fibra por encima de su actividad espontánea. Figura adaptada a partir de [Temchin *et al.*, 2008].

bién es importante tener en cuenta que los estímulos de corta duración presentan energía en un ancho de banda amplio. Existe un compromiso entre el comienzo rápido del estímulo (que provoca una descarga sincrona de respuestas neuronales) y la pérdida de especificidad frecuencial de la respuesta.

Conforme aumenta la intensidad del estímulo, una neurona incrementará la tasa de disparo. De 40 a 50 dB por encima del umbral de audición, la tasa de disparo tiende a saturarse, al menos para estímulos tonales presentados a la frecuencia característica (CF) de la neurona. La figura 2.15 muestra una representación sintética del nivel de presión sonora necesario para provocar la activación de varias fibras nerviosas por encima de su actividad espontánea [Temchin *et al.*, 2008]. Cuando la intensidad del estímulo está cerca del umbral de audición, una neurona coclear responderá sólo a estímulos de su CF. En escala logarítmica, las fibras asociadas a CF altas presentan una morfología similar a la del símbolo de raíz cuadrada invertido: con una caída abrupta cuyo mínimo corresponde con su CF asociada, y con una zona plana a frecuencias inferiores a su CF. Conforme

disminuye la CF de la fibra nerviosa, la distinción entre la caída y la zona plana se pierde progresivamente, adquiriendo forma de V simétrica.

Aunque es útil comprender la forma en que las neuronas individuales responden a un estímulo, para el registro de respuestas periféricas (CAP, ABR, etc.) resulta esencial considerar la actividad conjunta (de muchos cientos) de neuronas que contribuyen a un potencial evocado.

2.2. Potenciales evocados auditivos

Los potenciales evocados auditivos representan la actividad del sistema auditivo (oído periférico, nervio auditivo, o distintas áreas auditivas del cerebro) que es producida (evocada) por un estímulo auditivos. Las formas de onda representativas de las principales categorías de AEPs abordadas en esta tesis doctoral se muestran en la figura 2.16. Desde un punto de vista simple, los AEPs son ondas de voltaje (potenciales eléctricos) generados cuando un sujeto es estimulado por sonidos. Los tipo de sonidos que se pueden utilizar para evocar AEPs pueden ser clics (sonidos abruptos de breve duración), tonos o incluso, fonemas vocales. Existen estímulos de origen eléctrico que también pueden evocar AEPs, por ejemplo, en pacientes portadores de implante coclear o en test de promontorio [Alvarez *et al.*, 2007; De la Torre *et al.*, 2003]. La intensidad del estímulo puede ser alta o baja. Generalmente, cuanto mayor sea la intensidad del sonido, la respuesta evocada será de mayor amplitud. Los estímulos se presentan mediante un transductor que convierte la energía eléctrica en energía acústica (sonido). La actividad eléctrica evocada del oído, del nervio auditivo, y del cerebro se puede propagar por los tejidos de la piel, pudiendo ser registrada por electrodos colocados en determinadas posiciones de la cabeza. La señal registrada por los electrodos es amplificada mediante un preamplificador, filtrada, convertida al dominio digital y procesada mediante un computador. La descripción detallada del proceso y de los parámetros involucrados en el registro de estas señales se presenta en la sección 2.3 de esta memoria de tesis.

Las respuestas evocadas de menor tiempo post-estímulo (latencia) son generadas en el oído interno y en el nervio auditivo. Unos pocos milisegundos después, los potenciales evocados reflejan la actividad del tronco cerebral, y posterior-

2. ESTADO DEL ARTE

mente, la actividad de determinadas porciones del cerebro, tales como la corteza cerebral. La amplitud de los potenciales evocados registrados sobre la piel baja. La actividad generada en el oído, en el nervio auditivo y en el tronco cerebral incluye un número inferior de unidades neuronales que en zonas más altas de las vías auditivas (por ejemplo, en la corteza cerebral); además, los centros generadores están situados más lejos de los electrodos. Por tanto, la amplitud de los potenciales evocados auditivos periféricos son de menor amplitud que los más centrales.

Los AEPs comienzan a ser utilizados en la práctica clínica con la llegada de los computadores en la década de 1970. Actualmente, existen numerosos sistemas comerciales que permiten el registro de AEPs, y el uso de los AEPs en la práctica clínica se ha expandido por todo el mundo. Por ejemplo, los AEPs se utilizan para (a) determinar la sensibilidad auditiva de niños y recién nacidos potencialmente susceptibles de sufrir alguna patología auditiva, (b) diagnosticar ciertas enfermedades del oído interno (por ejemplo, enfermedad de Ménière), (c) detectar tumores y otras patologías del sistema nervioso central (nervio auditivo, tronco y cerebelo), (d) monitorizar el estado del sistema nervioso central durante una intervención quirúrgica del nervio o del cerebro, e incluso para (e) diagnosticar la muerte cerebral.

En esta sección se presenta una descripción de los potenciales evocados auditivos: electrococleografía (ECochG), potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR) y potenciales de latencia media (MLR).

2.2.1. ECochG

La señal de electrococleografía (ECochG) consiste en dos potenciales evocados cocleares y en un potencial de acción del nervio auditivo. Los potenciales cocleares son los microfónicos cocleares (CM) y el potencial de sumación (SP). El CM fue registrado por primera vez por [Wever & Bray \[1930b\]](#). El CM es un potencial AC (*alternating current*) que presentan una morfología similar a la del estímulo y de las vibraciones de la membrana basilar. Un tono puro, por ejemplo, produce un CM que parece una onda sinusoidal de la frecuencia del estímulo. De hecho, en el experimento original de [Wever & Bray \[1930b\]](#), se presentó un fonema vocal

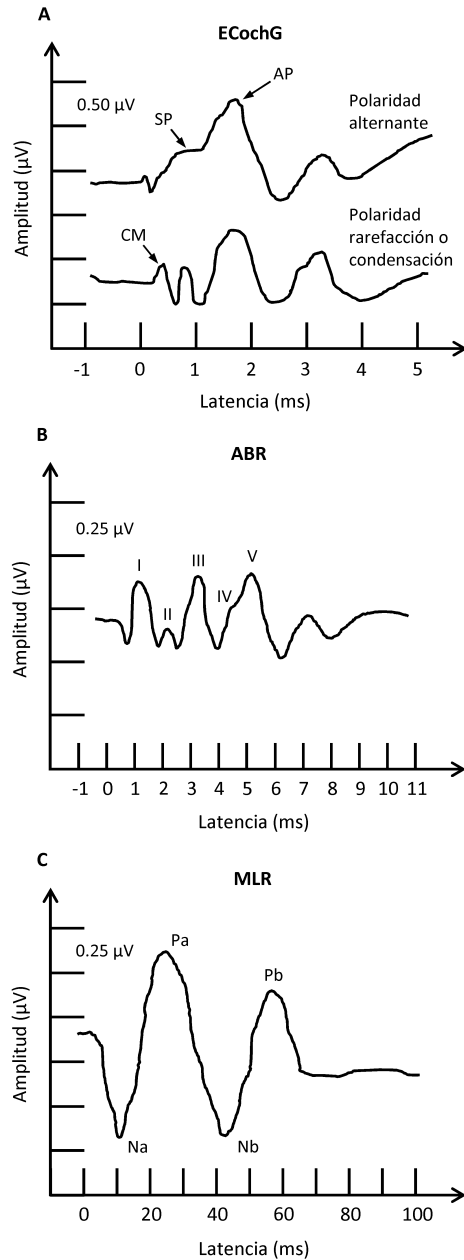


Figura 2.16: Formas de onda representativas de las principales categorías de potenciales evocados auditivos abordadas en esta tesis: (A) electrococleografía (ECoChG), (B) potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR), y (C) potenciales de latencia media (MLR). Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].

2. ESTADO DEL ARTE

como estímulo mientras se registraba la actividad eléctrica del nervio auditivo, y se observó que al transducir la actividad eléctrica registrada a sonido se pudo identificar claramente el fonema utilizado en la estimulación. El CM comienza con el estímulo, y su actividad proviene de las células ciliadas, principalmente de las células ciliadas externas [Dallos, 1973; Sellick & Russell, 1980]. Al registrarse desde el exterior de la cóclea, por ejemplo, en el promontorio o mediante un electrodo en el canal auditivo, el CM refleja la actividad de las células ciliadas externas de la sección basal de la membrana basilar [Aran & Charlet de Sauvage, 1976; Hoke, 1976; Sohmer *et al.*, 1980]. Los mecanismos responsables de la generación del CM incluyen la velocidad o aceleración de los movimientos de los cilios de las células ciliadas, el desplazamiento de la membrana basilar y la actividad de los receptores generada en el ápice de las células ciliadas externas tras el movimiento de los cilios. La polaridad más efectiva para evocar los microfónicos cocleares es rarefacción o condensación, puesto que la polaridad alternante cancela la generación de CM. La descripción de los tipos de polaridad de los estímulos se presenta en la sección 2.3.2.4.

El SP es un potencial DC (*direct current*) que refleja las propiedades no lineales de la cóclea. El SP puede ser visto como un desplazamiento del nivel de referencia en un registro de ECoChG, que ocurre justo antes de la aparición del potencial de acción compuesto (CAP) del nervio auditivo. El origen exacto del SP dentro de la cóclea se ha cuestionado desde su descubrimiento al principio de los 1950s. El origen del SP se ha atribuido a productos de distorsión asociados a las irregularidades de la membrana basilar y el desplazamiento de las células ciliadas [Eldredge, 1974; Whitfield & Ross, 1965], y a la actividad tanto de las OHCs como de las IHCs [Dallos, 1973]. Durrant *et al.* [1998] argumentaron que el SP es generado principalmente por las IHCs. Estos autores mostraron que el carboplatino administrado a la chinchilla causó un daño severo en las IHCs, eliminando la mayor parte de la componente DC. Las OHCs, a bajos niveles de intensidad, contribuyen a la activación de las IHCs y, por tanto, pueden jugar un papel importante en la generación de la componente SP [Wuyts *et al.*, 2001]. El SP, al contrario que el AP, se puede observar claramente incluso utilizando altas tasas de estimulación, y su identificación resulta más fácil cuando el estímulo es una ráfaga de tonos de alta frecuencia.

La componente CAP, o AP (*action potential*), representa la actividad del potencial de acción compuesto del nervio auditivo. La componente AP, también referida como N1, es la misma que la onda I de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR). Sin embargo, la señal ECoChG en ocasiones se representa de manera inversa, siendo la componente AP un pico negativo. Puesto que el AP refleja la descarga sincrónica de muchas fibras del nervio auditivo, la amplitud de esta componente será mayor con estímulos cuyo comienzo es abrupto y de corta duración, como los clics. La amplitud del AP también aumenta, y su latencia disminuye, con estímulos presentados a alta intensidad. El aumento de la amplitud con la intensidad se debe a un aumento del número de fibras del octavo par que contribuyen a la respuesta. El descenso de la latencia con respecto a la intensidad del estímulo se cree que refleja un origen más basal de la actividad coclear puesto que la onda viajera en la membrana basilar da lugar a actividad en esta porción a altas intensidades.

Una segunda onda, denominada N2 (o P2 si se representa la señal hacia arriba) aparece en algunas discusiones de ECoChG. Existen varias teorías contradictorias con respecto al origen de N2. Algunos estudios indican que el AP (N1) refleja la descarga del nervio auditivo debida a la actividad basal de la cóclea y que N2 refleja la actividad del nervio auditivo debido a la actividad más apical [Eggermont, 1976; Elberling, 1976]. La intensidad del estímulo es un factor importante en estas teorías de los sitios generadores del AP (N1) versus N2. Estímulos de alta intensidad producen principalmente la actividad de la zona basal de la cóclea, mientras que estímulos de baja intensidad activan porciones de la cóclea de CFs más bajas [Yoshie, 1976]. Está generalmente aceptado que la amplitud de la componente AP (N1) disminuye directamente con la intensidad, pero según ciertos autores, la amplitud de la componente N2 incrementa conforme disminuye la intensidad del estímulo, y a intensidades de estimulación muy bajas sólo la componente N2 está presente [Gibson, 1978]. Las latencias de ambas componentes incrementan conforme la intensidad disminuye. Para estímulos basados en clics, la componente N2 es probablemente equivalente a la onda II de los ABR.

La velocidad de la onda viajera en la membrana basilar es considerablemente mayor en la zona basal (20 metros/segundo en la CF de 10 000 Hz) que en la zona apical (2 metros/segundo en la CF de 500 Hz). Esta diferencia en la velocidad

2. ESTADO DEL ARTE

produce que en la región apical de la cóclea no se produzca una descarga síncrona de las fibras aferentes del octavo par. La onda viajera requiere aproximadamente 2 ms de tránsito entre la región de 10 000 Hz y la región de 500 Hz [Borg, 1981; Elberling, 1976; Ozdamar & Dallos, 1976; Parker & Thornton, 1978; von Békèsy, 1960; Zwislocki, 1975]. El uso de estímulos que activen la zona basal de la cóclea, tales como el incremento de la intensidad o de la tasa de estimulación, provocará un descenso de la latencia de la componente AP. Existen otros potenciales dentro de la cóclea asociados a potenciales de reposo que están presentes en el oído y no son evocados mediante estímulos acústicos. El principal potencial DC es el potencial endococlear [Dallos, 1973; Møller, 1983; Pickles, 1992; von Békèsy, 1960], que depende de la actividad de la estría vascular.

El interés clínico en el registro de ECochG ha aumentado especialmente durante los últimos años. Las aplicaciones clínicas de este potencial son variadas. En primer lugar, el registro de ECochG permite registrar de manera clara la onda I de los ABR, lo cual puede ser importante para realizar diagnósticos clínicos con señales ABR. El registro de ECochG permite, además, diagnosticar ciertas neuropatías auditivas, por ejemplo: (a) la detección de microfónicos cocleares (CM) permite confirmar el buen funcionamiento de las células ciliadas externas en pacientes que no presentan otoemisiones acústicas (OAE), (b) la detección de potencial de sumación (SP) proporciona evidencias del correcto funcionamiento de las células ciliadas internas, y (c) la detección del potencial de acción (AP) evidencia la integridad de las IHCs y de la comunicación sináptica entre las IHCs y las fibras aferentes auditivas. El registro de ECochG puede ayudar también a diagnosticar la enfermedad de Ménière mediante el ratio SP/AP, caracterizada por una componente SP significativamente mayor que en sujetos normoyentes. Además, el registro de ECochG puede permitir la monitorización del sistema auditivo periférico durante una intervención quirúrgica, puesto que la componente AP puede registrarse de forma fiable en menos de 1 minuto. El registro de ECochG mediante electrodos transtimpánicos es óptimo para aplicaciones de monitorización [Schwaber & Hall III, 1990].

2.2.2. ABR

Los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR: *auditory brainstem response*) están compuestos por una serie de ondas que aparecen durante los primeros 15 ms desde el comienzo del estímulo. Estos picos se denominan mediante números romanos secuenciales, tal y como propusieron [Jewett & Williston \[1971\]](#). La figura 2.16.B muestra un ejemplo de la morfología de estas señales. Aunque se pueden identificar hasta siete picos, la mayor parte de las aplicaciones evalúan sólo las ondas I a V. Puesto que las ondas II y IV suelen ser bastante variables en cuanto a la amplitud y su grado de identificación, las ondas que generalmente se evalúan en los ABR son las ondas I, III y V. Se ha demostrado que las ondas ABR están presentes incluso cuando el sujeto explorado se encuentra dormido o bajo sedación, lo cual implica que el registro de estas señales no depende del estado de atención del sujeto [[Burkard & Don, 2007](#)]. Los ABR son fuertemente dependientes de la naturaleza del estímulo (intensidad, tasa, polaridad, etc.), estando además afectados de múltiples formas por patologías del oído o del tronco cerebral. Estas características han propiciado el uso de estas señales en aplicaciones clínicas tales como *screening* auditivo, la estimación del umbral de audición, la evaluación del sitio de una lesión, y la monitorización intraoperatoria. Los ABR también se han utilizado para estudios experimentales no invasivos del sistema auditivo humano, permitiendo comparar resultados obtenidos con técnicas invasivas en animales de experimentación.

El primer estudio en publicar evidencias de estas señales fue [Sohmer & Ferrinmesser \[1967\]](#). El motivo de este trabajo era demostrar que los potenciales cocleares podían ser registrados de manera no invasiva, y los autores denominaron a las componentes de los ABR como potenciales cocleares. Unos años después, [Jewett & Williston \[1971\]](#); [Jewett et al. \[1970\]](#) proporcionaron una descripción de los ABR en seres humanos, interpretando correctamente las componentes tardías como respuestas de las estructuras del tronco cerebral. La aplicación clínica de estas señales comenzó poco tiempo después de su descubrimiento [[Davis, 1976](#)]. [Hecox & Galambos \[1974\]](#) demostró que los ABR pueden utilizarse en la determinación del umbral de audición en adultos y niños. En 1975, [Starr & Achor](#) fueron

2. ESTADO DEL ARTE

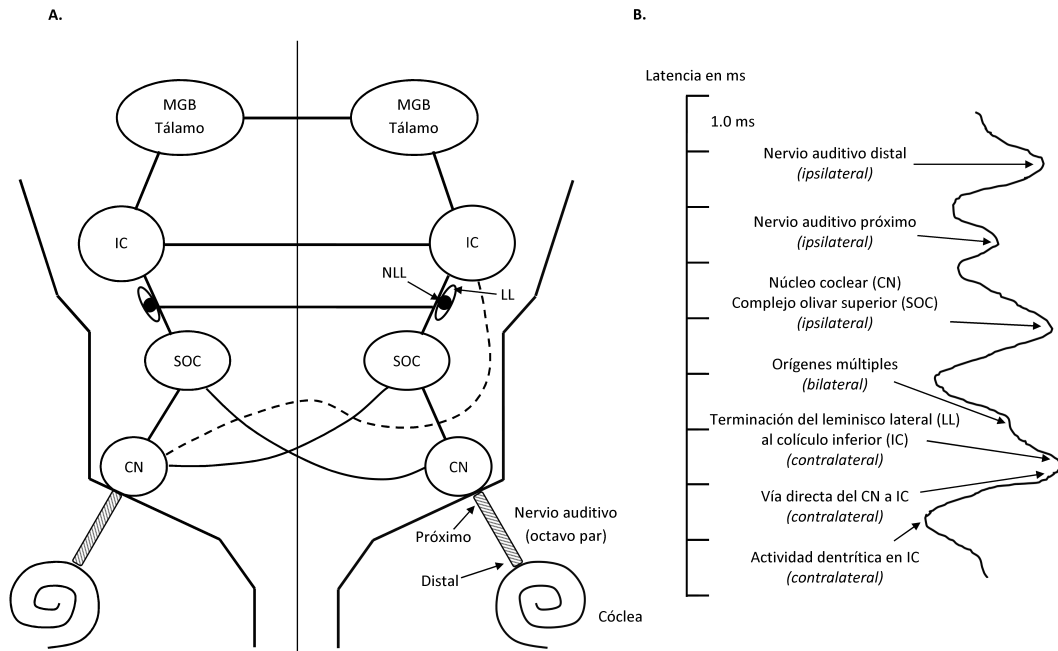


Figura 2.17: (A) Esquema de las principales estructuras del tronco cerebral. (B) Esquema de los sitios generadores de las componentes de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. MGB, cuerpo geniculado medio; IC, colículo inferior; LL, lemnisco lateral; NLL, núcleo del lemnisco lateral; SOC, complejo olivar superior; CN, núcleo coclear. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].

los primeros en describir los efectos de algunas patologías del sistema nervioso central en la morfología de los ABR.

La información sobre los orígenes fisiológicos de los ABR es menos precisa y más conflictiva para las componentes más tardías (ondas III, IV, V, VI) que para las componentes más tempranas (ondas I, II y III). En los primeros estudios, [Sohmer & Ferinmesser \[1967\]](#) y [Jewett & Williston \[1971\]](#) atribuyeron a la onda I la actividad del potencial de acción compuesto del nervio auditivo, pero se abstuvieron de especular sobre los orígenes neuronales de los siguientes picos. En primera instancia, se presentó un esquema que asociaba a cada componente de los ABR una estructura de la vía ascendente auditiva. En este modelo, las ondas I y II se generan en el nervio auditivo, la onda III en el complejo olivar superior, la onda IV en el núcleo del lemnisco lateral, la onda V en el colículo

inferior, y la onda VI en el cuerpo geniculado medio o en el tálamo. Esta representación de los sitios generadores de los ABR fue inferida a partir del análisis de señales ABR en animales pequeños con lesiones experimentales [Buchwald & Huang, 1975; Huang & Buchwald, 1978; Lev & Sohmer, 1972]. La figura 2.17 muestra un esquema de las principales estructuras del tronco cerebral y de los principales sitios generadores de las componentes de los ABR en seres humanos.

Existen varios mecanismos que determinan la morfología (latencia y amplitud) de las componentes de los ABR. Con respecto a la latencia, la principal contribución proviene de los sitios generadores del tronco cerebral. Además, la latencia de las ondas puede verse afectada por el efecto de los mecanismos de la cóclea. Por ejemplo, las latencias de las ondas se retrasan conforme se activan secciones de la cóclea más apicales (de menor frecuencia característica) debido al tiempo de retardo de la onda viajera. Por tanto, en respuesta a un clic, la señal ABR representa la actividad que se inicia en la zona basal y progresa hacia la zona apical durante unos 4 ms. Sin embargo, la sincronización de la actividad neuronal en la región más apical de la cóclea se produce en menor medida, dando lugar a cancelaciones de fase, por lo que la señal ABR resultante refleja principalmente la actividad neuronal sincrónica de la región basal de la cóclea.

Existen principalmente cuatro factores que afectan a la latencia de las componentes de los ABR: el lugar de generación a lo largo de la cóclea (determinado por la frecuencia característica), el nivel de estimulación, el grado de pérdida auditiva, el género y la edad Don *et al.* [1998]. Estos factores influyen en el tiempo de ejecución de una serie de mecanismos, responsables de la generación de los potenciales evocados auditivos: (a) el tiempo de transporte coclear (retardo en la cóclea hasta el sitio de activación), el cual viene determinado por las propiedades pasivas de la membrana basilar, y más específicamente, por el grado de rigidez de la membrana; (b) la respuesta al impulso de los filtros cocleares en el sitio de activación, la cual viene determinada por los mecanismos de sintonización, por la frecuencia característica de la posición activada en la membrana basilar y por las fibras del nervio auditivo [Møller, 1983; Ruggero, 1992]; (c) el retardo debido al proceso de sinapsis de las IHCs con las fibras del nervio auditivo; y (d) el tiempo de conducción neuronal, incluyendo retrasos debidos a sinapsis de las neuronas del nervio auditivo hasta los centros del tronco cerebral responsables

2. ESTADO DEL ARTE

de la generación de las ondas. Por lo tanto, la latencia de los picos se ve afectada prácticamente por todos los procesos cocleares y retrococleares, además de por varios parámetros relativos al sujeto y a la estimulación.

La amplitud de las componentes de los ABR refleja principalmente el número de elementos neuronales que son activados de forma síncrona. Por tanto, el número de elementos y el grado de sincronía son parámetros que afectan a la amplitud. La mayor parte de los estudios ABR han evitado utilizar medidas de amplitud debido a la alta variabilidad de esta medida en test sucesivos bajo las mismas condiciones de registro. Tal y como se menciona en la sección 2.5, el ABR registrado es siempre una combinación del potencial evocado y ruido residual. Elberling & Don [1984] argumentaron que la variabilidad de las medidas de amplitud en señales ABR se deben principalmente al ruido de los registros, por lo que la variabilidad de estas medidas puede reducirse registrando ABRs de un nivel de ruido similar.

Existen una serie de parámetros de interés en el análisis de señales ABR. El valor absoluto de las latencias de los picos se suele determinar tanto para propósitos clínicos como de investigación. Las ondas II, IV VI y VII suelen presentar cierta variabilidad en su grado de identificación, por lo que las ondas I, III y V son las que se suelen evaluar con mayor frecuencia. El valor de la desviación estándar de estas latencias suele estar en torno a 0.2 ms en adultos normoyentes, con estímulos presentados a intensidades moderadas o altas. El valor absoluto de la amplitud de los picos puede variar significativamente entre distintos sujetos, incluso teniendo el nivel de ruido bajo control. El método más común para medir las amplitudes es la diferencia en amplitud desde el valor máximo del pico hasta el siguiente valle. El tiempo entre picos suele ser también una medida común. Si se acepta que la onda I es generada en la sección distal del nervio auditivo, la onda III se genera en la parte inferior del tronco cerebral, y la onda V en la parte alta del tronco, se puede utilizar el análisis de la morfología de los ABR registrados para determinar los tiempos de conducción del potencial de acción a lo largo del tronco cerebral. En este escenario, el intervalo entre-ondas (IWI: *interwave interval*) I-V refleja el tiempo de la actividad neuronal en atravesar el tronco cerebral. Desde un punto de vista clínico, estas medidas pueden ser utilizadas para identificar posibles lesiones del nervio auditivo y/o del tronco cerebral que afecten a la transmisión sináptica y/o a la velocidad de conducción del potencial

de acción. Por otro lado, la ausencia de un pico (una amplitud tan pequeña que no puede identificarse) puede identificar una lesión. Por ejemplo, la onda V puede identificarse en la mayoría de los casos a un nivel moderado o alto en sujetos con umbrales de audición normales. La ausencia de onda V cuando las ondas I y III están presentes indica un problema del tronco cerebral. Los ratios de amplitud también pueden resultar útiles. En adultos, la amplitud de la onda V debería ser siempre mayor que la de la onda I ante estímulos de intensidad moderada. Es decir, el ratio V/I debería ser siempre mayor que 1. Un ratio V/I menor que 1 indica una anomalía del tronco cerebral. Otro aspecto importante es el análisis de las variaciones de la morfología de los ABR frente a la variación progresiva de algún parámetro de estimulación. De este modo se pueden analizar cómo varían las latencias y amplitudes de las componentes de los ABR cuando varía, por ejemplo, la intensidad del estímulo o la tasa de estimulación.

Las señales ABR se han utilizado en la práctica clínica con numerosos propósitos, como por ejemplo, en recién nacidos como método de *screening* auditivo, en la estimación del umbral de audición, y para determinar el sitio de una posible lesión. La mayor parte de los países incluyen programas de *screening* auditivo en recién nacidos. En la mayoría de estos países, el registro de ABR ha sido sustituido por las otoemisiones acústicas, aunque ante el resultado negativo en uno o dos intentos de otoemisiones acústicas a menudo se le realiza un test con registros ABR. En niños y adultos, el análisis de señales ABR se suele utilizar para identificar lesiones del nervio auditivo y del tronco cerebral. No obstante, este método está siendo reemplazado por otras técnicas tales como las imágenes de resonancia magnética (MRI), debido a que los ABR presentan poca sensibilidad en la identificación de pequeños neurinomas vestibulares. La principal aplicación clínica de los ABR es la determinación de forma objetiva del umbral de audición, tanto en animales como en seres humanos. La naturaleza no invasiva del registro de estas señales lo hace apropiado para su uso tanto en adultos como en niños y recién nacidos.

2. ESTADO DEL ARTE

2.2.3. MLR

Los potenciales de latencia media (MLR: *middle latency response*) fueron registrados por primera vez en seres humanos por Geisler *et al.* [1958], poco después de que se describiera el proceso de promediación de respuestas para registrar potenciales [Dawson, 1954]. Sin embargo, no fue hasta la mitad de la década de 1960 hasta que se atribuyó de forma inequívoca el origen de estas señales a una naturaleza neuronal, y no miogénica. La denominación de “potenciales de latencia media” fue dada por primera vez en [Mendel *et al.*, 1975], haciendo referencia a su latencia intermedia entre los potenciales cocleares y del tronco cerebral por un lado, y los de latencia tardía por otro. Los primeros estudios de MLR sugirieron que estas señales podían ser un indicador fisiológico de la sensibilidad auditiva [Mendel & Goldstein, 1969a,b; Mendel *et al.*, 1975]. Sin embargo, este interés clínico se enmascaró con cierta controversia derivada de los parámetros óptimos de registro de estas señales, como por ejemplo, la tasa de estimulación, los filtros, los efectos del estado de atención del sujeto, etc. [Osterhammel *et al.*, 1985; Scherg, 1982; Smith & Kraus, 1987; Suzuki & Hirabayashi, 1987; Woods & Clayworth, 1986]. El interés por estas señales surgió de nuevo a finales de la década de 1980, como medio para evaluar (a) la sensibilidad del sistema auditivo correspondiente a frecuencias específicas [Fifer & Sierra-Irizarry, 1988; Maurizi *et al.*, 1984; Musiek & Geurkink, 1981; Musiek *et al.*, 1984; Scherg & Volk, 1983], (b) la integridad del sistema auditivo a nivel talamocortical [Ibañez *et al.*, 1989; Kaga *et al.*, 1980; Kileny *et al.*, 1987; Pelizzone *et al.*, 1987; Woods *et al.*, 1987], y (c) la función auditiva en pacientes portadores de implante coclear [Kileny & Kemink, 1987; Shallop *et al.*, 1990]. En este último caso (implantes cocleares), la latencia más tardía de los MLR con respecto a los ABR permite una mayor separación del artefacto de estimulación. Este renovado interés por las señales MLR promovió numerosos estudios que contribuyeron al conocimiento de (a) los centros generadores de estos potenciales [Barth & Di, 1991; Deiber *et al.*, 1988; Di & Barth, 1992; Kraus *et al.*, 1992; Kuriki *et al.*, 1995; Liégeois-Chauvel *et al.*, 1994; Pelizzone *et al.*, 1987; Smith & Kraus, 1988; Woods *et al.*, 1987; Yoshiura *et al.*, 1995; Yvert *et al.*, 2001], (b) los factores no-patológicos que influyen en la morfología de estas señales [Osterhammel *et al.*, 1985; Sainz *et al.*, 1987; Suzuki

& Hirabayashi, 1987; Woods & Clayworth, 1986], (c) los parámetros de registro óptimos [Cacace *et al.*, 1990; Kavanagh *et al.*, 1984; Maurizi *et al.*, 1984; McGee *et al.*, 1993; Scherg, 1982], y (d) los procesos del sistema auditivo central involucrados en estas señales [Liebenthal & Pratt, 1997; Pratt *et al.*, 2004; Schneider *et al.*, 2002; Zatorre *et al.*, 2002].

Una variante de señales MLR puede ser registrada en respuesta a estímulos presentados a una tasa de 40 Hz en adultos y 20 Hz en niños. Basar *et al.* [1976] mostró que la estimulación a 40 Hz evoca una resonancia en torno a esa frecuencia que puede ser evaluada directamente en el EEG. Estudios posteriores demostraron que estas señales eran susceptibles del estado de atención [Galambos *et al.*, 1981], lo cual hizo disminuir el interés clínico por estas respuestas. En cualquier caso, estas respuestas han sido las predecesoras de los potenciales evocados auditivos de estado estable (ASSR: *auditory steady-state response*), los cuales permiten, entre otras funcionalidades, la evaluación objetiva del umbral de audición a diferentes frecuencias [Rance & Rickards, 2002; Rance *et al.*, 1995].

Una señal MLR típica presenta tres oscilaciones de voltaje dentro del intervalo 10 y 50 ms desde la generación del estímulo: comenzando con la onda V de los ABR y terminando con el potencial P1 de los potenciales de latencia tardía (LLR: *late latency response*). Cuando se utiliza un filtro [10-1500] Hz, las señales MLR presentan cuatro picos positivos y tres picos negativos: V, N₀, P₀, N_a, P_a, N_b y P_b. La forma de onda y la amplitud de estas componentes puede variar dependiendo de la edad, del estado de atención del sujeto, de la tasa de estimulación y de la configuración de los filtros del preamplificador. La componente más consistente es el pico P_a. Esta componente tiene una latencia de unos 25 ms y una amplitud que puede variar entre 0.5 y 1 μV en adultos, en respuesta a un estímulo de 60-70 dB nHL. El siguiente pico es la componente P_b. Esta componente es menos consistente y puede estar ausente en sujetos normoyentes. El pico P₀, anterior a P_a, es incluso más variable y suele estar sujeto a ser contaminado por artefactos de origen miogénico, por ejemplo, el artefacto producido por el músculo postauricular (PAM: *postauricular muscle*). Las componentes V y N₀ son, de hecho, la componente V de los ABR y su sucesivo valle. El pico negativo correspondiente a P_a es N_a, el cual suele aparecer entre 15 y 20 ms. Esta componente también

2. ESTADO DEL ARTE

puede verse afectada por el artefacto PAM. El pico negativo entre P_a y P_b es N_b , el cual aparece en torno a 45 ms.

Los centros generadores de las señales MLR están principalmente en la corteza cerebral (primaria y/o secundaria), con posibles contribuciones del tronco y del tálamo y de la corteza auditiva primaria [Deiber *et al.*, 1988; Kraus *et al.*, 1982; Ozdamar *et al.*, 1982; Scherg & von Cramon, 1986]. Existen numerosas evidencias que soportan esta hipótesis derivadas de estudios de investigación tanto en animales como en seres humanos [Arezzo *et al.*, 1975; Kileny *et al.*, 1987; Lee *et al.*, 1984; Pelizzone *et al.*, 1987]. Se cree que la componente N_a es originada en el tálamo, de forma bilateral a partir de dipolos verticales situados en la corteza auditiva primaria [Arezzo *et al.*, 1975; Celesia, 1976; Kraus *et al.*, 1982; Lee *et al.*, 1984; Ozdamar & Kraus, 1983; Picton *et al.*, 1974], con contribuciones de la formación reticular mesencefálica [Kraus *et al.*, 1992] y del cuerpo geniculado medio [McGee *et al.*, 1992]. Por otro lado, los generadores de la componente N_b no están claros, puesto que no se ha podido inferir la localización de una lesión anatómica a partir de la alteración de esta componente. Yoshiura *et al.* [1995] estimaron la localización de los sitios generadores utilizando tecnología de magnetoencefalografía e imágenes de resonancia magnética. En este estudio, demostraron que no existía una diferencia de espacio significativa entre los generadores de las componentes P_a y N_b . Por tanto, o estas dos componentes reflejan actividades de la misma población neuronal, o los supuestos realizados en el procedimiento de determinación del sitio generador no son válidos.

La morfología de las componentes de las señales MLR es fuertemente dependiente de la naturaleza del estímulo que evoca la respuesta [Maurizi *et al.*, 1984; Oates & Stapells, 1997; Ozdamar *et al.*, 1982; Scherg & Volk, 1983] y de la edad del sujeto [Amenedo & Díaz, 1998; Chambers & Griffiths, 1991; Rogers *et al.*, 1989; Rotteveel *et al.*, 1987; Suzuki & Hirabayashi, 1987; Suzuki *et al.*, 1983; Tucker & Ruth, 1996; Woods & Clayworth, 1986]. La amplitud de las componentes aumenta con el nivel de estimulación. Las latencias disminuyen conforme aumenta el nivel de estimulación dentro del rango 40 – 50 dB nHL, y después se estabilizan. Los niños jóvenes y los bebés pueden no presentar MLRs aún con una audición íntegra. Cuando la tasa de presentación del estímulo es suficientemente baja (1 – 2 Hz) y la frecuencia de corte del filtro paso alto es suficientemente

baja (por ejemplo, a 10 Hz), las señales MLR pueden registrarse en bebés y recién nacidos. En estos casos, la latencia P_a es alrededor del doble y su forma de onda es significativamente más ancha que en adultos normoyentes [Fifer & Sierra-Irizarry, 1988]. La amplitud de la componente P_a aumenta desde la infancia hasta la adolescencia, para posteriormente disminuir paulatinamente hasta la vejez. La componente de mayor consistencia en niños es N_a , la cual puede ser detectada incluso ante la ausencia de P_a [Kraus *et al.*, 1985]. La mayor parte de los factores que afectan a la morfología de los MLR, particularmente la intensidad y la tasa de estimulación, interactúan con otros efectos derivados del sujeto, como la edad o el estado de atención [Fifer & Sierra-Irizarry, 1988; Jerger *et al.*, 1987; Kadoyoshi & Toyoshima, 1984], por el estado de somnolencia [Davies *et al.*, 1996; Deiber *et al.*, 1989; Firsching *et al.*, 1987; Osterhammel *et al.*, 1985], así como por el efecto de ciertas drogas y anestesia [Jääskeläinen *et al.*, 1999; Masahiro *et al.*, 1989; Plourde & Villemure, 1996; Prosser & Arslan, 1985; Smith & Kraus, 1987; Tatsumi *et al.*, 1995].

La utilidad clínica de las señales MLR está limitada principalmente a su uso en sujetos despiertos y cooperativos. Puesto que el espectro frecuencial de las señales MLR es más bajo, estas señales son menos susceptibles de estar afectadas por asincronías neuronales, y por tanto, pueden ser utilizadas para evaluar la sensibilidad auditiva en pacientes con ciertas patologías neuronales. Por otro lado, las latencias más tardías de las componentes de los MLR las separan del artefacto de estimulación cuando se utilizan estímulos eléctricos en pacientes con implantes cocleares, por lo que se pueden utilizar estas señales para evaluar la eficacia del implante. Finalmente, el uso más común de las señales MLR reside en la evaluación de la integridad funcional de las vías auditivas por encima del nivel del tronco cerebral en casos en los que se sospeche una lesión talamocortical.

2.3. Instrumentación y parámetros de registro

2.3.1. Descripción general del proceso de registro de AEPs

La figura 2.18 muestra un diagrama de los principales factores influyentes en el registro de potenciales evocados auditivos. En esta figura, un sistema de

2. ESTADO DEL ARTE

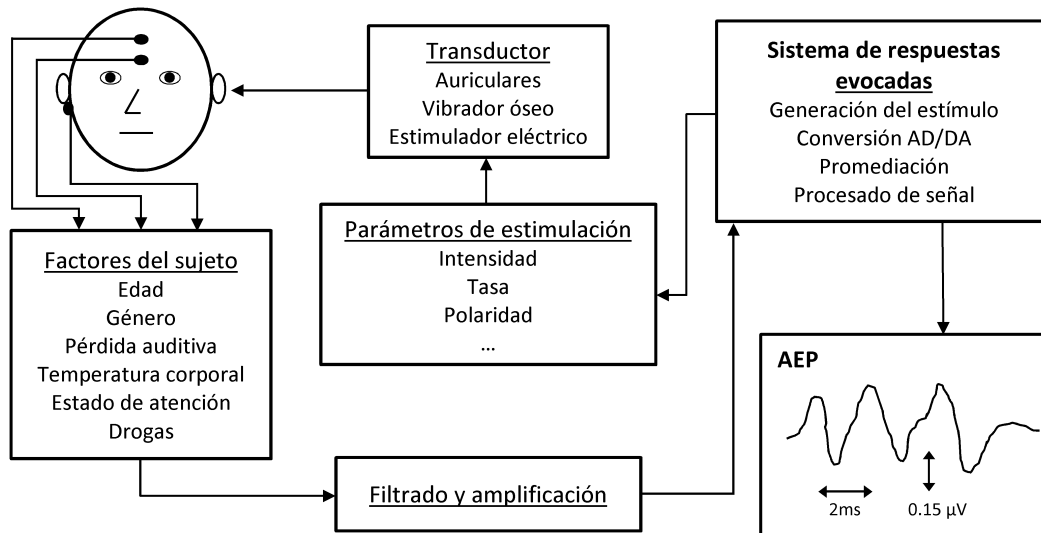


Figura 2.18: Diagrama de la instrumentación y factores influyentes en el registro de potenciales evocados auditivos. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].

respuestas evocadas gestiona el proceso de registro, definiendo la naturaleza del estímulo, los factores de la conversión analógico-digital / digital-analógico (AD/-DA), y realizando técnicas de procesamiento de señal para obtener el potencial evocado. La estimulación del sistema auditivo de un sujeto puede realizarse mediante estímulos de diversa índole, los cuales vienen determinados por factores como la intensidad, la tasa y la polaridad. Los estímulos se presentan al sujeto mediante un transductor, que vendrá determinado por el tipo de estímulo (eléctrico, acústico o de vibración ósea). La morfología del potencial evocado auditivo puede depender de varios parámetros dependientes del sujeto, tales como la edad, el género, una posible deficiencia auditiva, la temperatura corporal, el estado de atención o somnolencia, drogas o anestesia, etc. El electroencefalograma (EEG) es registrado por una serie de electrodos, amplificado y filtrado por un preamplificador. Finalmente, el sistema de respuestas evocadas realiza el procesamiento de señal necesario para obtener el AEP. Este procesamiento incluye la promediación de un número determinado de respuestas auditivas con el fin de mejorar la calidad del AEP registrado.

2.3.2. Parámetros de estimulación

Los estímulos son necesarios para la generación de AEPs. En esta tesis se han utilizado exclusivamente estímulos de naturaleza acústica, sin embargo, el sistema auditivo puede activarse, además, mediante estímulos de origen eléctrico (por ejemplo, en implantes cocleares) o mediante vibración ósea. En esta sección se describen diferentes tipos de estímulos acústicos, así como otros parámetros influyentes en el registro de AEPs, tales como la intensidad, la tasa y la polaridad del estímulo.

2.3.2.1. Estimulación acústica

Por razones neurofisiológicas, los AEPs de latencia temprana se registran de manera óptima mediante estímulos muy breves, los cuales provocan una activación sincrónica de las neuronas del nervio auditivo. El tipo de estímulo más utilizado para registrar señales ECochG y ABR es el clic de 0.1 ms de duración. Este tipo de estímulo puede representarse mediante diferentes formas de onda, como por ejemplo, un pulso rectangular monofásico, un pulso rectangular bifásico, un periodo de una onda triangular, o un periodo o semiperiodo de una onda seno de alta frecuencia. Los estímulos breves en el tiempo con un comienzo abrupto, tales como los pulsos rectangulares, presentan un amplio espectro. La figura 2.19 muestra la representación temporal y frecuencial de un clic de 100 μ s de duración. El uso de este tipo de estímulo activa un amplio rango de frecuencias dentro de la cóclea.

Principalmente, son las altas frecuencias del espectro del clic acústico las responsables de generar el AEP en un sujeto normoyente. La presentación de un clic acústico a una intensidad moderada (por ejemplo, 60 dB nHL) activa especialmente la región de [1000-4000] Hz de la cóclea. Las regiones apicales de la cóclea (con frecuencias características más bajas) también son activadas por un clic pero, por dos razones, no contribuyen demasiado a la generación del AEP. Por un lado, la respuesta neurofisiológica evocada por la activación coclear en las regiones de frecuencia más altas (zona basal) ya se ha producido en el momento en que la onda viajera alcanza la zona apical y activa las células ciliadas de esa región. Por otro, el desplazamiento de la membrana basilar es más gradual (menos

2. ESTADO DEL ARTE

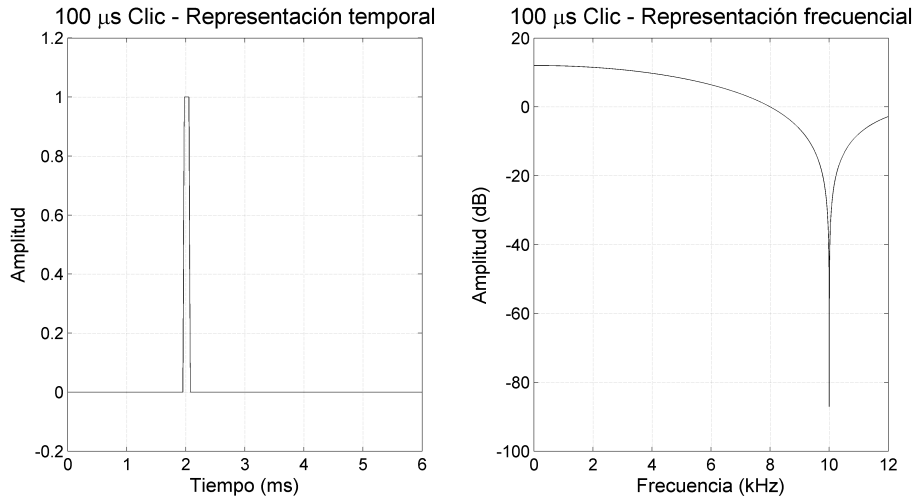


Figura 2.19: Representación temporal y frecuencial de un clic de $100 \mu s$ de duración.

abrupto) cuando alcanza la región apical y consecuentemente, no es tan efectivo para producir una descarga sincrona de las fibras aferentes del octavo par.

Existen, por tanto, dos principios generales relacionados con la estimulación de las respuestas evocadas auditivas. En primer lugar, la especificidad frecuencial del estímulo (concentración de energía en una región específica de frecuencia) está inversamente relacionada con la duración del estímulo [Burkard, 1984; Gabor, 1947; Gorga *et al.*, 1985; Harris, 1978]. En los estímulos breves en el tiempo, la energía tiende a distribuirse sobre una región amplia de frecuencias, mientras que estímulos de larga duración presentan una mayor especificidad frecuencial. En segundo lugar, existe una relación directa entre la duración de la respuesta y la duración del estímulo. Es decir, los AEPs de mayor latencia son activados de forma óptima mediante estímulos de mayor duración presentados a una tasa más baja de estimulación, mientras que AEPs de latencia inferior requieren una presentación más rápida de estímulos de menor duración.

2.3.2.2. Intensidad

De manera general, las latencias de los AEPs disminuyen y las amplitudes aumentan conforme aumenta la intensidad de estimulación. La intensidad del

estímulo no afecta a todos los AEPs necesariamente de la misma manera, produciendo además efectos no lineales. El efecto de la intensidad del estímulo en la morfología de la respuesta interactúa con una gran variedad de características propias del sujeto y otros parámetros de estimulación. La unidad de medida de la intensidad acústica es el decibelio (dB). Existen al menos cinco referencias para definir la intensidad en el proceso de medida de AEPs: dB sound pressure level (SPL), dB peak-equivalent SPL (peSPL), dB hearing level (HL), dB sensation level (SL), y dB normal hearing level (nHL). El principal convenio para definir la intensidad se ha establecido mediante la diferencia en dB entre la intensidad del estímulo y una intensidad de referencia que refleja el umbral de audición promedio de un conjunto de sujetos normoyentes (nHL). De esta forma, 0 dB nHL representa la intensidad de un estímulo clic en el que el estímulo comienza a ser audible, y 40 dB nHL indica que la intensidad de un estímulo está 40 dB por encima del umbral de audición fijado. Otro método de referencia para la intensidad usualmente utilizado en estudios de AEPs es el dB SPL. La referencia 0 dB SPL representa 0.0002 dyn/cm^2 , o $20 \mu\text{Pa}$. La presión sonora del estímulo se suele describir en términos de dB SPL equivalente a un tono puro. El pico de la forma de onda del estímulo registrado por un osciloscopio se compara con la amplitud de un tono puro cuya intensidad en dB SPL es conocida, obteniéndose así la intensidad en dB peSPL. El equivalente de 0 dB nHL en condiciones típicas de registro (clic de 0.1 ms de duración presentado a una tasa de 15 Hz con auriculares estándar) es 36.4 dB peak SPL y 29.9 dB peSPL [Burkard, 1984; Klein & Teas, 1978; Stapells *et al.*, 1982].

2.3.2.3. Tasa

La técnica convencional de estimulación (CONV) consiste en la presentación periódica de estímulos a una determinada tasa de estimulación. Este método fue propuesto por primera vez por Dawson [1954], y aún hoy es el método más utilizado en la práctica clínica. La tasa de estimulación se refiere al número de estímulos presentados por segundo, midiéndose por tanto en hercios (Hz). La tasa de estimulación puede ser modificada para permitir, por ejemplo, el control del tiempo necesario para registrar un determinado número de respuestas auditivas. La tasa

2. ESTADO DEL ARTE

de estimulación óptima depende del tipo de potencial evocado que se esté registrando, y está relacionada con el tiempo de análisis o ventana de promediación. El intervalo entre-estímulos (ISI: *inter-stimulus interval*) representa el intervalo de tiempo entre estímulos sucesivos, y puede calcularse mediante la inversa de la tasa de estimulación ($ISI = 1/tasa$). Por ejemplo, para una tasa de 10 Hz, el ISI de la secuencia de estimulación es 100 ms; mientras que para una tasa de 20 Hz, el ISI es 50 ms. El tamaño de la ventana de promediación depende del tipo de AEP registrado, de este modo, para registrar ECoChG se utiliza una ventana de 5 ms, para registrar ABR una ventana de 10 ms, y para registrar MLR se utiliza una ventana típica de 100 ms. Por tanto, la tasa máxima de registro mediante la técnica convencional de ECoChG, ABR y MLR es, respectivamente, de 200 Hz (1/0,005s), 100 Hz (1/0,010s) y 10 Hz (1/0,100s). De otra forma, se produciría el solapamiento de respuestas auditivas, y sería matemáticamente imposible obtener el AEP transitorio [Jewett *et al.*, 2004; Kjaer, 1980; Zollner *et al.*, 1976].

El efecto de la tasa de estimulación en la morfología de los AEPs está relacionado con ciertos mecanismos neurofisiológicos. Cada unidad neuronal tiene asociada un tiempo de recuperación, o periodo refractario, durante el cual es incapaz de liberar una descarga de potencial. Si el ISI de los estímulos supera el periodo refractario, entonces las unidades neuronales estarán preparadas para generar una descarga de potencial en el momento de la presentación del estímulo. Por el contrario, si el ISI es menor que el periodo refractario, algunas unidades neuronales no contribuirán a la respuesta puesto que los estímulos se habrán presentado durante el periodo de repolarización celular. Esto conlleva una serie de cambios en la morfología del AEP, esto es, la latencia de las componentes aumenta y la amplitud disminuye, como consecuencia de la desincronización de la actividad nerviosa. Este proceso es conocido como adaptación o fatiga de los elementos neuronales.

2.3.2.4. Polaridad

Existen tres categorías de polaridad en el registro de AEPs: condensación, rarefacción y alternante. Un pulso eléctrico positivo produce un movimiento del diafragma del transductor hacia la membrana timpánica, generando una onda de

presión positiva. Esto ocurre en la polaridad de condensación. En rarefacción, una onda de presión en dirección negativa es producida por el movimiento del transductor en dirección opuesta a la membrana timpánica. En polaridad alternante, la polaridad del estímulo varía de manera secuencial entre condensación y rarefacción en estímulos sucesivos. La figura 2.20 muestra un diagrama de la secuencia de eventos relacionados con la activación del oído mediante estímulos presentados con polaridad de condensación y rarefacción. Según varios investigadores [Brugge *et al.*, 1969; Dallos, 1973; Davis, 1976; Tasaki, 1954; Zwislocki, 1975], las fibras nerviosas auditivas aferentes se activan principalmente por la porción del estímulo que desplaza la membrana basilar hacia arriba, en la dirección de la escala vestibular. Esta actividad coclear ocurre cuando el estímulo tiene una polaridad negativa (rarefacción). Frente al desplazamiento hacia arriba de la membrana basilar, los cilios de las células ciliadas se desplazan en la dirección de los cilios de mayor longitud, se producen potenciales en el ápice de las células ciliadas externas, y se generan microfónicos cocleares (CM) negativos en la escala vestibular, mientras que se generan CM positivos en la escala timpánica. El desplazamiento de los cilios de las IHCs genera la descarga del neurotransmisor glutamato, que provoca la sinapsis y la activación de las fibras aferentes del octavo par (nervio auditivo).

2.3.3. Transductor

Un transductor es un dispositivo que convierte la energía eléctrica en un estímulo. En esta tesis doctoral, los estímulos que se han utilizado son de origen acústico, por lo que el transductor utilizado ha sido un auricular. Existen otros tipos de transductores para estímulos de naturaleza eléctrica, por ejemplo, un implante coclear, o para la estimulación del sistema auditivo mediante vibración ósea. El transductor acústico utilizado en la mayoría de las aplicaciones clínicas es el auricular de inserción. Alrededor de 30 años atrás, Killion [1984]; Killion *et al.* [1985] publicaron el desarrollo de un nuevo tipo de transductor para estimulación acústica, el transductor Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL, USA). La figura 2.21 muestra una fotografía de este auricular de inserción. El transductor Etymotic ER-3A está situado en una pequeña

2. ESTADO DEL ARTE

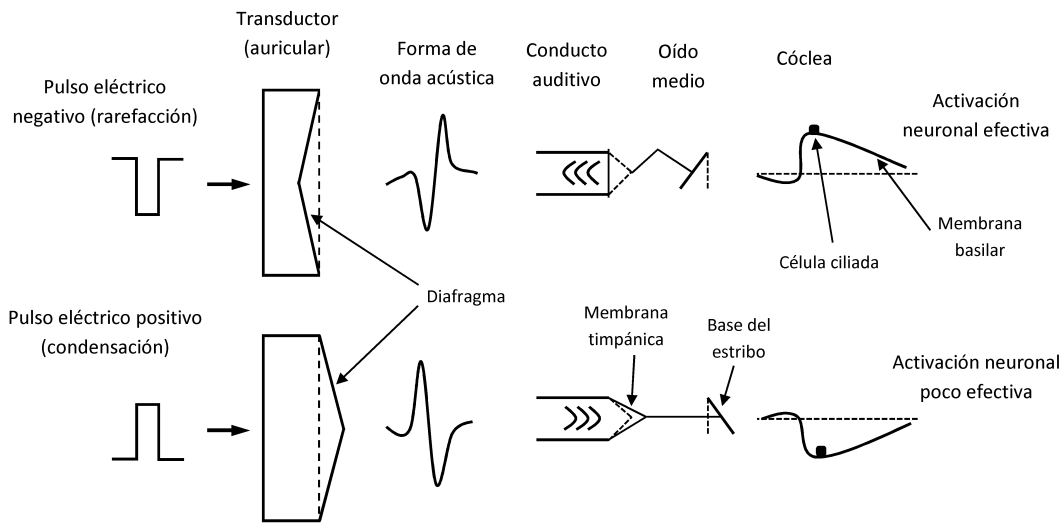


Figura 2.20: Diagrama de la secuencia de eventos relacionados con la activación del oído mediante estímulos presentados con polaridad de condensación y rarefacción. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].

caja (una para cada oído), desde la cual se extiende un tubo por el que se propaga el estímulo acústico hasta un conector de espuma que se inserta en la parte exterior del conducto auditivo externo. Este conector de espuma puede ser de varios tamaños para ajustarse al canal auditivo tanto de adultos como de niños. Los conectores de espuma son desechables por motivos de higiene. La integridad del tubo acústico que conecta el transductor con el conector debe ser revisada de forma periódica y reemplazado en caso de que haya sufrido algún desperfecto.

Los auriculares Etymotic ER-3A presentan numerosas ventajas clínicas sobre otros auriculares audiométricos. Al contrario que en auriculares supra-aurales, donde el auricular descansa sobre el pabellón auditivo, los auriculares de inserción permiten colocar el transductor en una posición más alejada del sistema auditivo. Considerando que el tubo de estos auriculares mide aproximadamente 280 mm, y que el sonido viaja a unos 350 m/s, el estímulo tardará en llegar al sistema auditivo unos 0.9 ms, por lo que la energía electromagnética derivada del transductor (fuente del artefacto de estimulación) estará más separada de la respuesta registrada y evitará así su contaminación. En este punto, es importante considerar que las latencias de las componentes de los AEPs registrados deberán

compensar los 0.9 ms del tiempo de conducción auditiva del estímulo por el tubo del auricular. Por tanto, si por ejemplo se registra una onda V de una señal ABR a una latencia de 6.50 ms, esta latencia deberá ser corregida a 5.60 ms ($6.50 - 0.9 = 5.60$ ms). Las latencias interpico no se verán afectadas por el efecto del tubo. Otra consideración importante es que las dimensiones y las características del tubo no deben modificarse, ya que éstas definen las propiedades espectrales y temporales del estímulo.

Otra ventaja de los auriculares de inserción ER-3A está relacionada con la forma de onda temporal del estímulo clic presentada por estos auriculares. La figura 2.22 muestra la respuesta a un clic de 0.1 ms de duración y 1 V de amplitud de los auriculares supra-aurales TDH-49 y los auriculares de inserción Etymotic ER-3A [Etymotic Research, 2012]. Esta figura muestra que la resonancia producida por este estímulo es significativamente menor en los auriculares ER-3A que

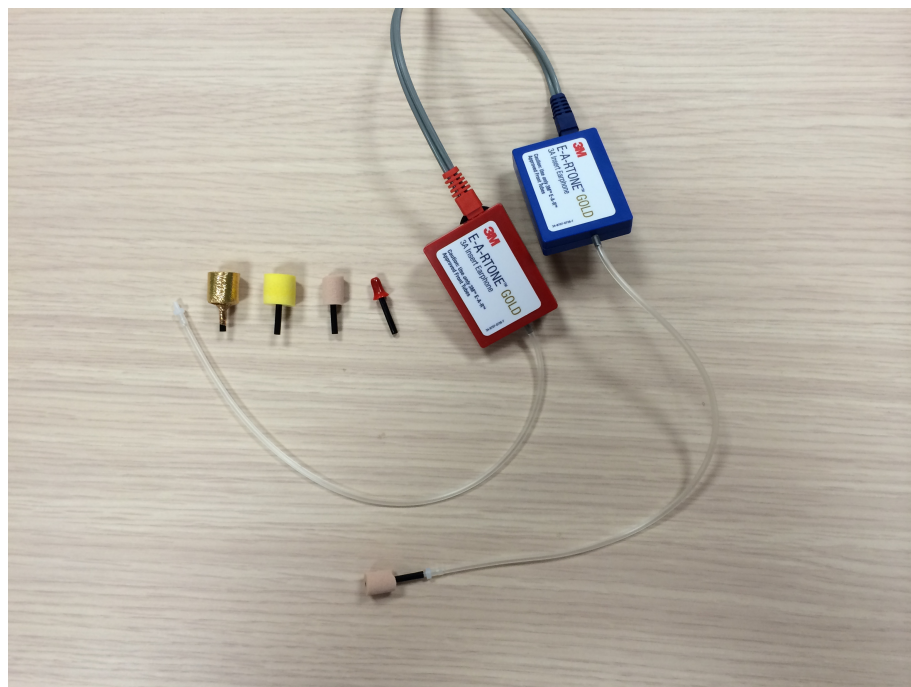


Figura 2.21: Fotografía del auricular de inserción Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL, USA). En esta fotografía se pueden apreciar los transductores, el tubo acústico y acopladores de espuma de distintos tamaños.

2. ESTADO DEL ARTE

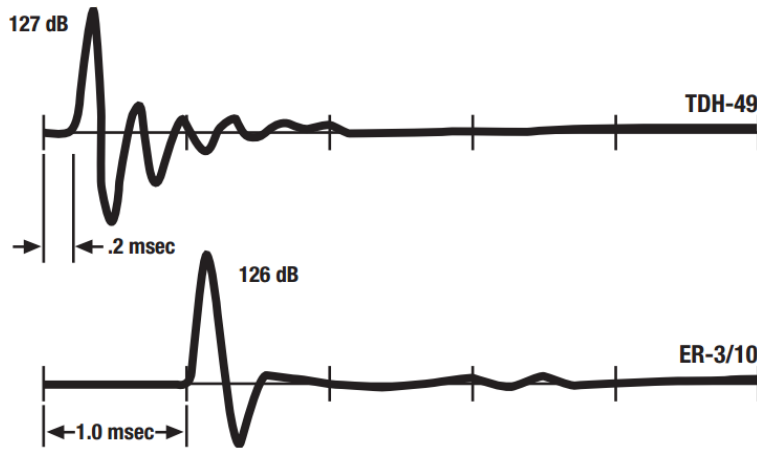


Figura 2.22: Respuesta a un clic de 0.1 ms de duración y 1 V de amplitud de los auriculares supra-aurales TDH-49 y los auriculares de inserción Etymotic ER-3A. En esta figura se observa que los auriculares ER-3A presentan una menor resonancia ante el mismo estímulo y el retardo de aproximadamente 1 ms producido por el efecto del tubo acústico. Figura adaptada a partir de [Etymotic Research, 2012].

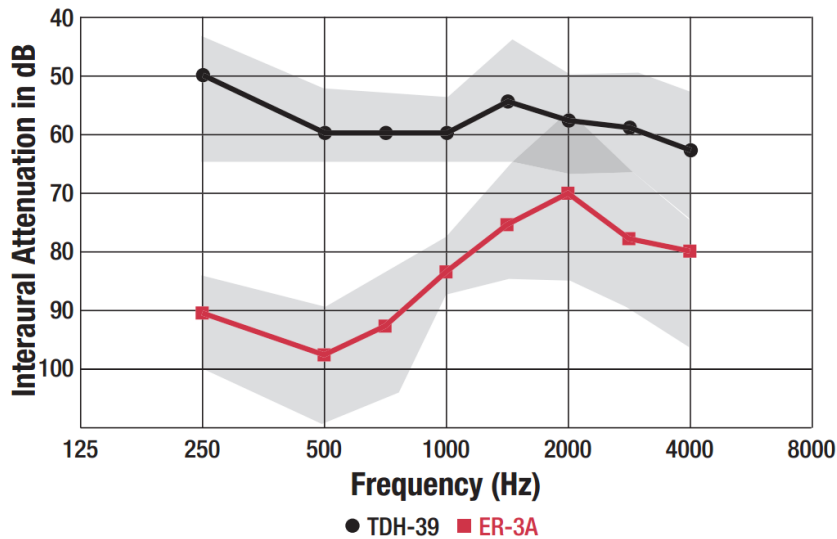


Figura 2.23: Atenuación interaural de los auriculares supra-aurales TDH-49 y los auriculares de inserción Etymotic ER-3A a distintas frecuencias. Figura adaptada a partir de [Etymotic Research, 2012].

en los TDH-49. La espuma del conector que fija el tubo al canal auditivo proporciona una mayor atenuación interaural que los auriculares supra-aurales TDH-49 (figura 2.23). En los auriculares supra-aurales, el transductor está en contacto con la cabeza y a niveles de intensidad moderados-altos la vibración del sonido puede propagarse a través de los huesos del cráneo, estimulando el sistema auditivo contralateral. En los auriculares de inserción, la espuma del conector evita este efecto. El aislamiento de la espuma del conector también ocurre frente a los sonidos ambientales del exterior, puesto que el material que utiliza este conector es similar al que se utiliza en los tapones de oído para aislarse del ruido ambiental. El aislamiento frente a ruido ambiental que proporcionan los auriculares de inserción ER-3A es de unos 30 dB [Etymotic Research, 2012]. Otras ventajas de estos auriculares son su comodidad e higiene, debido al carácter desechable de los conectores de espuma.

2.3.4. Electrodo

Aunque existen varios tipos de electrodos, apropiados para distintas aplicaciones, en las actividades de esta tesis doctoral sólo se han utilizado electrodos de superficie con forma de disco. Los electrodos suelen situarse en las posiciones definidas por el sistema internacional 10/20 [Jurcak *et al.*, 2007]. Los electrodos son una fuente importante de ruido, por lo que su colocación sobre la piel debe hacerse atendiendo ciertas precauciones. Un electrodo en contacto con la piel genera un potencial de contacto que añade ruido de manera significativa al potencial evocado registrado. El material del electrodo juega un papel importante en la determinación de este potencial de contacto. La plata presenta un potencial de contacto bajo, y el ruido generado se puede reducir mediante un baño del electrodo en cloruro de plata. Este problema puede incluso disminuirse mediante el uso de pasta conductora, por lo que el electrodo no está en contacto con la piel. El ruido generado por el contacto del electrodo es predominantemente de baja frecuencia, por lo que causará ciertos inconvenientes cuando se utilicen frecuencias de corte del filtro paso alto muy bajas [Thornton, 2007].

La impedancia de contacto de la unión entre el electrodo y la piel no sólo influye en el potencial de contacto, sino también determina el ruido generado por el

2. ESTADO DEL ARTE

electrodo y la magnitud del artefacto electromagnético inducido. La impedancia de contacto debe mantenerse tan baja como sea posible para minimizar estos efectos. Por tanto, la piel debe prepararse antes de colocar el electrodo mediante una pequeña exfoliación. El contacto del electrodo con la piel debe medirse mediante un medidor de impedancias de corriente alterna. Una impedancia de contacto inferior a $5\text{ k}\Omega$ se considera usualmente aceptable. Los medidores de impedancia de corriente continua no deben utilizarse para medir el contacto de los electrodos con la piel. Estos medidores pueden polarizar los electrodos, y pueden insertar en el sujeto corrientes por encima del umbral de seguridad [Thornton, 2007].

Resulta más conveniente conseguir impedancias de electrodos balanceadas, a que sólo uno tenga una impedancia muy baja o muy alta. El rechazo al modo común de un amplificador (CMRR: *common mode rejection ratio*) es un factor importante para mejorar la relación señal-ruido (SNR: *signal-to-noise ratio*) de la señal registrada. Si la impedancia de los electrodos no está balanceada, el CMRR efectivo del amplificador puede reducirse significativamente, tal y como se describe con más detalle en el apartado siguiente.

2.3.5. Amplificación diferencial

La señal recogida por los electrodos se conecta a un amplificador diferencial. Un amplificador diferencial presenta en su salida la diferencia de dos voltajes de entrada amplificada. Es decir, para dos voltajes de entrada A y B , la salida del amplificador será $G \cdot (A - B)$, donde G es la ganancia del amplificador. El ruido de la señal es prácticamente el mismo en las distintas zonas donde se colocan los electrodos (ruido en modo común). Si se conecta a un amplificador diferencial un par de electrodos que registran un nivel de ruido similar, pero donde el potencial evocado está presente predominantemente en uno de los electrodos, en la salida de este amplificador diferencial el ruido (común en los dos electrodos) se cancelará, mientras que el potencial evocado será amplificado. La SNR de la señal mejora mediante la eliminación del ruido en modo común. El grado con el que el amplificador diferencial puede cancelar este ruido en modo común es el CMRR. Este parámetro debería ser del orden de 100 dB o incluso mayor, lo cual indica que las componentes en modo común en las dos entradas serán atenuadas

al menos 100 dB en la salida. Si por algún motivo, la impedancia de un electrodo es mucho menor que la del otro, el amplificador diferencial no estará balanceado, y el CMRR será reducido. Es importante que las impedancias de los electrodos con la piel estén balanceadas.

La unión electrodo-piel también supone una conexión capacitiva entre la señal generada en la piel y la que registra el amplificador. Esta capacitancia, junto con la impedancia de entrada del amplificador diferencial, pueden crear un filtro que puede distorsionar la forma de onda registrada. Para asegurar que esta distorsión ocurre en frecuencias fuera del rango de interés, la impedancia de entrada del amplificador debe ser significativamente alta. Actualmente es posible encontrar amplificadores diferenciales con impedancias de entrada de hasta $10\text{ G}\Omega$.

Los cables de los electrodos son susceptibles de captar señales electromagnéticas derivadas de fuentes externas de ruido. El nivel de interferencia vendrá determinado por el flujo de energía electromagnética que atraviese la superficie formada por los cables. Por tanto, los cables de los electrodos deben ser tan cortos como sea posible y deben estar trenzados, para que el flujo de entrada sea el mismo que el flujo de salida, minimizando de este modo el nivel de interferencia inducido en los cables.

Por tanto, el preamplificador del sistema de registro de potenciales evocados debe tener un amplificador diferencial para reducir el ruido en modo común, debe presentar una impedancia de entrada elevada para minimizar la distorsión, una impedancia baja de salida para que los cables del amplificador principal no recojan interferencias electromagnéticas, y además, debe estar situado cerca del sujeto. La ganancia del preamplificador suele ser pequeña, del orden de $G = 10$. La mayoría de los sistemas comerciales de registro de AEPs suelen incorporar el preamplificador, el amplificador y el conversor analógico-digital en una pequeña carcasa que puede situarse cerca del sujeto [Thornton, 2007].

2.3.6. Filtrado

Tras la amplificación, el filtrado de la señal permite atenuar componentes de frecuencia fuera del interés en el registro del potencial evocado, mejorando así la SNR de la señal. Generalmente, el filtrado de la señal incluye un filtrado paso alto,

2. ESTADO DEL ARTE

que atenúa componentes de baja frecuencia, y un filtrado paso bajo, que atenúa componentes de alta frecuencia. El filtrado de la señal permite mejorar la SNR de la señal porque atenúa componentes de frecuencia que contienen sólo ruido, y no contienen energía del potencial evocado auditivo. Las frecuencias de corte de los filtros paso alto y paso bajo deben escogerse con cuidado para evitar atenuar componentes del espectro del potencial evocado. En caso contrario, se produciría una distorsión del potencial evocado y una reducción de su amplitud. Las frecuencias de corte óptimas para cada potencial evocado se muestran en la sección 2.3.8. En el pasado, la etapa de filtrado se implementaba fundamentalmente por elementos hardware, mediante filtrado analógico. Los filtros analógicos, sin embargo, pueden producir desplazamientos temporales distintos para diferentes componentes de frecuencia. Estas distorsiones de fase pueden alterar la morfología de la respuesta evocada e incluso, generar picos adicionales [Doyle & Hyde, 1981]. Este problema puede resolverse implementando filtros digitales. Los filtros digitales presentan una mayor versatilidad en el procesamiento de señal, incluyendo la implementación de filtros adaptativos, los cuales pueden diseñarse para evitar distorsiones de fase, y no están sujetos a derivas asociadas a cambios de temperatura, pudiendo además procesar componentes de baja frecuencia de forma más precisa que los filtros analógicos. La tendencia actual en el diseño de filtros es combinar filtros analógicos de bajo orden y poco selectivos, con filtros digitales selectivos y de mayor orden, con distorsiones de fase compensadas [Thornton, 2007].

2.3.7. Promediación

La técnica más empleada para mejorar la SNR de la señal es la promediación en el dominio del tiempo de respuestas evocadas auditivas. Este método fue propuesto por primera vez en 1954 por Dawson [1954]. La figura 2.24 muestra un esquema del proceso de promediación de respuestas, el cual consiste en realizar la promediación de las secciones del EEG correspondientes a un intervalo en torno al instante de presentación del estímulo. En esta figura, “A” representa el intervalo pre-estímulo, “B” representa el periodo post-estímulo, y “A+B” representa el periodo de la ventana de promediación. El tamaño de la ventana de promediación

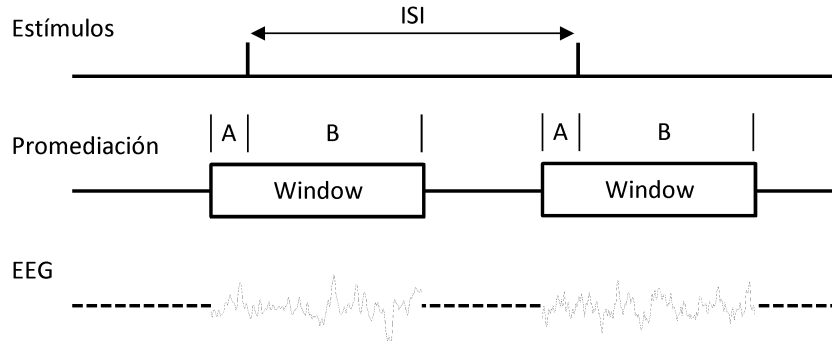


Figura 2.24: Esquema del proceso de promediación de respuestas. El tamaño de la ventana de promediación es fijo ($A+B$). A, intervalo pre-estímulo; B, intervalo post-estímulo; ISI, intervalo entre-estímulos. Figura adaptada a partir de [Hall, 2007].

depende del AEP registrado. La ventana de promediación suele ser de unos 5-6 ms en ECoChG, 15 ms en ABR y 100 ms en MLR. La inclusión en la ventana de promediación de un intervalo pre-estímulo puede servir para analizar el nivel de ruido de la respuesta. Cada respuesta registrada contiene el potencial evocado y ruido. Este método asume que el potencial evocado por todos los estímulos es invariante y que el ruido sigue una distribución normal de probabilidad y es independiente en cada trama. Por lo tanto, el efecto de promediación no tendrá ningún efecto sobre el potencial evocado (por estar sincronizado con el estímulo), mientras que el nivel de ruido tenderá a cancelarse con la promediación. De manera más precisa, la SNR de la señal mejorará en un factor definido por la raíz cuadrada del número de registros promediados. A continuación, se presenta la formulación matemática de este proceso.

Sea $s(t)$ la señal registrada por los electrodos, compuesta por dos componentes separadas: la respuesta evocada $r(t)$ y ruido $n(t)$. Por tanto:

$$s(t) = r(t) + n(t), \quad (2.1)$$

asumiendo que la distribución de n es una normal de media 0 y varianza σ^2 :

$$n \sim N(0, \sigma^2). \quad (2.2)$$

2. ESTADO DEL ARTE

Entonces, la relación señal-ruido (SNR) puede definirse por:

$$\frac{S}{N} = \frac{rms(respuesta)}{rms(ruido)}, \quad (2.3)$$

donde rms indica la raíz cuadrada del valor cuadrático medio (*root mean square*). Inicialmente, la SNR es

$$\frac{S_1}{N_1} = \frac{rms(r)}{rms(n)} = \frac{r}{\sigma}, \quad (2.4)$$

en donde r es constante y n tiene de media cero y varianza σ^2 . Al promediar m respuestas auditivas:

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m s_i = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m r_i + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m n_i \quad (2.5)$$

Puesto que:

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m r_i = \bar{r} = r \quad (2.6)$$

(donde \bar{r} indica el valor promedio de r) y:

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m n_i = \bar{n} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{m}\right). \quad (2.7)$$

Por tanto, la SNR de la señal promediada es:

$$\frac{S_m}{N_m} = \frac{rms(\bar{r})}{rms(\bar{n})} = \frac{r}{\sigma/\sqrt{m}} = \sqrt{m} \cdot \frac{r}{\sigma} \quad (2.8)$$

Y por tanto:

$$\frac{S_m}{N_m} = \sqrt{m} \cdot \frac{S_1}{N_1} \quad (2.9)$$

A menudo resulta complicado determinar a priori el número de registros necesarios para obtener un potencial evocado de una calidad deseada. Generalmente

se acepta que existe respuesta cuando la SNR de la señal registrada es mayor o igual a 2 dB [Hyde, 1985]. En este proceso, se debe considerar que la amplitud de la respuesta varía en función de la tasa de estimulación. Picton *et al.* [1983] demostraron que una tasa de 35 Hz es óptima para registrar la onda V en señales ABR. Tradicionalmente, los potenciales evocados se obtenían promediando un número determinado de respuestas auditivas. Actualmente existen una serie de métodos objetivos de evaluación de la calidad que pueden utilizarse para tomar la decisión automática de parar de promediar, evitando invertir tiempo en registrar respuestas que no son estrictamente necesarias. La sección 2.5 de esta memoria presenta algunos de estos métodos automáticos de evaluación de la calidad.

2.3.8. Resumen de parámetros de registro

Las tablas 2.1, 2.2 y 2.3 presentan directrices generales para registrar, respectivamente, señales ECochG, ABR y MLR.

2. ESTADO DEL ARTE

Parámetro	Sugerencia	Razón / comentario
Estímulo		
Transductor	ER-3A	Permite la utilización del electrodos TIPtrode, electrodos de membrana timpánica y electrodos de membrana transtimpánica
Tipo	Clic	Produce una respuesta síncrona, que permite evaluar la región basal de la cóclea. También pueden utilizarse tonos enventanados
Duración	0.1 ms	Facilita la sincronización. Aunque también pueden utilizarse estímulos de mayor duración para verificar la componente SP
Polaridad	Alternante simple	Alternante para registrar la componente SP (cancela CM) y simple para registrar CM (ra-refacción o condensación)
Tasa	7.1 Hz	Tasas bajas aumenta la amplitud de AP
Intensidad	70 a 90 dBnHL	Produce la descarga de un mayor número de neuronas (la componente SP no se registra a intensidades inferiores a 50 dB)
Presentación	Monaural	
Adquisición		
Electrodos	Según el tipo de registro	TIPtrodes, electrodos de membrana timpánica o electrodos de membrana transtimpánica
Filtros	[10-1500] Hz	Frecuencias de corte del filtro paso alto más bajas favorecen el registro de SP
Amplificación	x15 000 x75 000	-
Análisis	5 o 15 ms	5 ms para ECochG y 15 ms para ECochG/ABR en registro multicanal
Nº respuestas	<50 o >1500	<50 para electrodo en el promontorio y >1500 para TIPtrode

Tabla 2.1: Directrices generales para registrar señales ECochG [Hall, 2007].

Parámetro	Sugerencia	Razón / comentario
Estímulo		
Transductor	ER-3A	Existen numerosas razones para usar auriculares de inserción (ver 2.3.3)
Tipo	Clic	Estímulos clic son óptimos, aunque también se pueden utilizar tonos enventanados
Duración	0.1 ms	Para producir una activación sincrónica de las neuronas aferentes
Polaridad	Rarefacción	Produce respuestas de mayor amplitud y menores latencias que condensación
Tasa	35 Hz	Aumentar la tasa puede permitir reducir el tiempo de duración del test y mejorar la precisión en el diagnóstico de determinadas enfermedades neuronales. Evitar múltiplos de 50 Hz para evitar interferencias sincrónicas con la red eléctrica
Intensidad	Variable	Para múltiples propósitos: <i>screening</i> auditivo, detección del umbral de audición, etc.
Presentación	Monaural	
Adquisición		
Electrodos	de disco	Colocación: Vértex o parte superior de la frente (Fz, e. no inversor), Mastoides ipsilateral (TPi, e. inversor), Parte inferior de la frente (Fpz, e. tierra)
Filtros	[30-3000] Hz	Las bajas frecuencias contribuyen significativamente en la señal ABR y son esenciales en propósitos de <i>screening</i>
Amplificación	x15 000 x75 000	-
Análisis	15 ms	
Nº respuestas	Variable	Las que sean necesarias para obtener la calidad deseada. Generalmente, 2000 respuestas suele ser suficiente

Tabla 2.2: Directrices generales para registrar señales ABR [Hall, 2007].

2. ESTADO DEL ARTE

Parámetro	Sugerencia	Razón / comentario
Estímulo		
Transductor	ER-3A	Los auriculares supra-aurales son aceptables, pero los auriculares de inserción presentan ciertas ventajas (ver 2.3.3)
Tipo	Clic y tonos enventanados	Estímulos clic sólo para neurodiagnóstico. Las señales MLR se suelen obtener de forma óptima mediante estímulos de mayor duración
Duración	0.1 ms o 10 ms	0.1 ms para clics, y unos 10 ms para tonos enventanados
Polaridad	Rarefacción	Aunque también puede utilizarse condensación y alternante
Tasa	≤ 7.1 Hz	En niños y en pacientes con alguna patología cortical se recomienda utilizar una tasa aún más baja
Intensidad	≤ 70 dBnHL	En neurodiagnos, se recomienda una intensidad moderada, evitando altos niveles de intensidad
Presentación	Monaural	
Adquisición		
Electrodos	de disco	Colocación: Vértex o parte superior de la frente (Fz, e. no inversor), Mastoides ipsilateral (TPI, e. inversor), Parte inferior de la frente (Fpz, e. tierra)
Filtros	[10-1500] Hz	Para registrar ABR y MLR con las componentes Na y Pa
	[10-200] Hz	Para registrar MLR con Na y Pa
	[0.1-200] Hz	Reducir el filtro paso alto a 1 Hz o menos para registrar la componente Pb
Amplificación	x15 000 x75 000	-
Análisis	100 ms	Suficiente para registrar las componentes Na, Pa, Nb y Pb
Nº respuestas	1000	Este número puede variar según la amplitud de la respuesta y la potencia de ruido.

Tabla 2.3: Directrices generales para registrar señales MLR [Hall, 2007].

2.4. Técnicas de estimulación a alta tasa

La técnica convencional de estimulación (CONV) consiste en la presentación periódica de una serie de estímulos [Dawson, 1954]. Esta técnica presenta la limitación de que el intervalo entre-estímulos (ISI) debe ser mayor que la ventana de promediación para evitar el solapamiento de las respuestas auditivas. La tasa máxima de registro de ABR y MLR es, respectivamente, de 100 Hz y 10 Hz, considerando una ventana de promediación de 10 ms en ABR y 100 ms en MLR. Sin embargo, el registro de potenciales evocados auditivos a tasas de estimulación superiores presenta una serie de ventajas. Por ejemplo, señales ABR obtenidas a altas tasas de estimulación se han utilizado en estudios de cardiopatía isquémica [Karamitsos *et al.*, 1996], en el diagnóstico de neurinomas acústicos [Tanaka *et al.*, 1996], y para detectar algunas patologías cocleares [Tacikowska *et al.*, 1999]. Otros estudios sugieren, además, que las altas tasas de estimulación pueden utilizarse para disminuir el tiempo de duración de registro de estas señales [Bell *et al.*, 2001, 2002; Burkard, 1994; Leung *et al.*, 1998; Thornton & Slaven, 1993]. Y por otro lado, el uso de altas tasas de estimulación permite explorar los fenómenos de adaptación neuronal [Hine *et al.*, 2001; Lina-Granade & Collet, 1995; Picton *et al.*, 1993; Thornton & Slaven, 1993].

Existen una serie de técnicas que permiten obtener respuestas evocadas auditivas que se encuentren solapadas. Estas técnicas asumen que la respuesta es invariante en el tiempo, y que el electroencefalograma registrado $y(t)$ está compuesto por ruido $n(t)$ y por la convolución de un tren de impulsos $h(t)$ con la respuesta evocada auditiva $x(t)$: $y(t) = x(t) * h(t) + n(t)$, donde el símbolo $*$ representa la convolución de dos señales. El objetivo de estas técnicas es estimar la respuesta evocada auditiva transitoria $x(t)$ mediante diferentes procedimientos de deconvolución. La primera técnica desarrollada para superar la limitación impuesta por la técnica convencional fue *maximum length sequence* (MLS), propuesto por Eysholdt & Schreiner [1982]. En esta técnica se emplearon las propiedades binarias de las secuencias de Legendre para realizar la deconvolución de respuestas auditivas. En MLS, las secuencias de estimulación deben cumplir estrictas restricciones matemáticas, las cuales conllevan la utilización de un jitter amplio. El jitter es una medida de dispersión del ISI en la secuencia de estimulación fren-

2. ESTADO DEL ARTE

te a la presentación periódica de los estímulos. Algunos autores piensan que las secuencias de estimulación de jitter amplio son una desventaja en el registro de AEPs, puesto que la morfología de las respuestas evocadas auditivas asociadas a cada estímulo no sólo dependen de la tasa de estimulación promedio, sino también dependen del ISI anterior; por tanto, las secuencias de estimulación de jitter amplio podrían evocar respuestas auditivas de diferente morfología y el supuesto de invarianza en el tiempo no se cumpliría [Jewett *et al.*, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006]. Las técnicas *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD) [Delgado & Ozdamar, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006] y *quasi-periodic sequence deconvolution* (QSD) [Jewett *et al.*, 2004] pretenden resolver el problema de un jitter amplio desde una perspectiva similar. El principal problema de estas técnicas reside en la búsqueda de secuencias de estimulación cuyas características de frecuencia no aumenten el nivel de ruido en el proceso de deconvolución. Recientemente, la técnica *least-squares deconvolution* (LSD) [Bardy *et al.*, 2014a] utiliza un enfoque de deconvolución basado en el error de mínimos cuadrados, y proporciona una metodología para generar secuencias de estimulación eficientes de bajo jitter.

En esta sección se presentan en detalle los fundamentos y la formulación matemática de estas técnicas.

2.4.1. Maximum length sequence (MLS)

Una secuencia *maximum-length* es una secuencia binaria pseudoaleatoria representada por un tren de +1s y -1s. En su aplicación en audiolología, las secuencias MLS están representadas por +1s (indicando la presencia de un estímulo) y 0s (indicando silencio). La tabla 2.4 muestra algunos ejemplos de secuencias *maximum length* de distintas longitudes. La longitud de una secuencia MLS es $2^b - 1$, donde b es un número entero. Por tanto, una secuencia MLS de orden 4 tendrá una longitud de 15, y cada uno de los 15 puntos debe ser considerado como una oportunidad de estimulación. En cada secuencia de estimulación, existen 2^{b-1} estímulos y $2^{b-1} - 1$ silencios. Puesto que las secuencias MLS contienen silencios de varias longitudes, la tasa de estimulación puede expresarse en términos de la tasa promedio de los estímulos, o en términos de la tasa de estimulación máxima,

Longitud	MLS
3	110
7	1011100
15	100110101111000
31	1001011001111100011011101010000

Tabla 2.4: Ejemplos de secuencias de estimulación MLS de distinta longitud.

la cual corresponde a la inversa del ISI mínimo de la secuencia, también conocido como el intervalo mínimo entre-pulsos (MPI: *minimum-pulse interval*).

El proceso de deconvolución de respuestas solapadas en la técnica MLS utiliza la denominada secuencia de recuperación. Esta secuencia de recuperación puede obtenerse a partir de la secuencia de estimulación MLS sustituyendo los 0s por -1s. Existe una relación entre las secuencias MLS de estimulación ($h_s(t)$) y de recuperación ($h_r(t)$):

$$h_s(t) * h_r(-t) = \frac{L+1}{2} \cdot \delta(t), \quad (2.10)$$

donde $\delta(t)$ representa la función delta de Dirac y L la longitud de la secuencia MLS. Si se ignoran los efectos del ruido, la señal registrada ($y(t)$) puede modelarse como la convolución de la secuencia MLS de estimulación ($h_s(t)$) y el potencial evocado auditivo ($x(t)$):

$$y(t) = x(t) * h_s(t). \quad (2.11)$$

Si se aplica la convolución de la secuencia de recuperación ($h_r(-t)$) a ambos lados de la ecuación 2.11 se obtiene:

$$y(t) * h_r(-t) = x(t) * h_s(t) * h_r(-t). \quad (2.12)$$

Sustituyendo la ecuación 2.10 en 2.12, y considerando que $x(t) * \delta(t) = x(t)$, se puede obtener el potencial evocado auditivo deconvolucionado ($x(t)$) mediante:

$$y(t) * h_r(-t) = \frac{L+1}{2} \cdot x(t). \quad (2.13)$$

2. ESTADO DEL ARTE

La técnica MLS fue propuesta por primera vez para la adquisición de potenciales evocados auditivos a altas tasas de estimulación por Eysholdt & Schreiner [1982]. Desde entonces, esta técnica ha sido ampliamente utilizado en múltiples estudios con señales ABR [Bohórquez & Ozdamar, 2006; Leung *et al.*, 1998], con señales MLR [Lavoie *et al.*, 2010] y con otras señales biológicas tales como las otoemisiones acústicas [de Boer *et al.*, 2007; Hine *et al.*, 2001; Thornton & Slaven, 1993]. La principal limitación de esta técnica reside en las estrictas restricciones matemáticas en el proceso de generación de secuencias MLS, las cuales imponen un jitter amplio en estas secuencias.

2.4.2. Continuous loop averaging deconvolution (CLAD)

La técnica *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD) fue inicialmente propuesta para realizar la deconvolución de respuestas auditivas solapadas mediante la inversión de una matriz en el dominio del tiempo [Delgado & Ozdamar, 2004]. Al igual que en MLS, la secuencia de estimulación ($h(t)$) contiene una serie de estímulos cuyos ISIs se distribuye de forma pseudoaleatoria. La secuencia de estimulación $h(t)$ puede representarse matemáticamente como un vector columna de números binarios de longitud L (los 1s representan presencia de estímulo y los 0s representan silencio). La matriz cuadrada M puede construirse del siguiente modo:

$$M = [h(t), h(t-1), h(t-2), \dots, h(t-L)], \quad (2.14)$$

donde $h(t-j)$ representa la versión de $h(t)$ retrasada en el tiempo. La secuencia de estimulación $h(t)$ se considera una secuencia periódica. La señal compuesta por el conjunto de respuestas evocadas auditivas solapadas sin el efecto del ruido puede formularse conforme a:

$$y(t) = M \cdot x(t), \quad (2.15)$$

pudiéndose obtener la respuesta evocada transitoria $x(t)$ sólo si la matriz M es invertible.

Una solución equivalente en el dominio del tiempo fue propuesta más tarde por [Ozdamar & Bohórquez \[2006\]](#). La ecuación 2.15 es equivalente al modelo de convolución:

$$y(t) = x(t) * h(t), \quad (2.16)$$

el cual en el dominio de la frecuencia puede representarse mediante $Y(f) = X(f) \cdot H(f)$, donde las letras en mayúscula representan la transformada de Fourier de las señales, y f denota frecuencia en Hz. Por lo tanto:

$$X(f) = \frac{Y(f)}{H(f)}. \quad (2.17)$$

Este modelo matemático debe ser abordado con ciertas precauciones en la práctica, puesto que los resultados pueden verse seriamente afectados en presencia de ruido. Al incorporar ruido aditivo $n(t)$ en la ecuación 2.16, se obtiene la ecuación $y(t) = x(t) * h(t) + n(t)$. La señal $x(t)$ en el dominio de la frecuencia puede derivarse a partir de esta ecuación conforme a:

$$X(f) = \frac{Y(f)}{H(f)} = X(f) + \frac{N(f)}{H(f)} \quad (2.18)$$

En esta ecuación se puede observar que valores cercanos a cero en alguna componente de frecuencia de la señal $H(f)$ aumentarán el ruido a esa frecuencia debido al término $N(f)/H(f)$. Este modelo sugiere que las propiedades de frecuencia de la secuencia de estimulación $H(f)$ afectan de manera significativa al proceso de deconvolución de respuestas solapadas. Las secuencias de estimulación de jitter estrecho son especialmente susceptibles a este tipo de ruido. Las secuencias de estimulación de esta técnica deben escogerse de tal manera que no presenten componentes de frecuencia cercanas a cero. Desafortunadamente, no existen técnicas analíticas que generen de forma automática secuencias de estimulación que cumplan esta restricción. Las secuencias de estimulación óptimas pueden obtenerse mediante una búsqueda iterativa que evalúe las componentes de frecuencia de secuencias de estimulación generadas aleatoriamente.

2. ESTADO DEL ARTE

La técnica CLAD se ha utilizado en el registro de señales ABR [Delgado & Ozdamar, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006], en señales MLR [Ozdamar *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2006], con potenciales evocados auditivos de estado estable [Bohórquez & Ozdamar, 2008; Lachowska *et al.*, 2012] y en potenciales evocados visuales [Bohórquez *et al.*, 2013].

2.4.3. Quasi-periodic sequence deconvolution (QSD)

Tal y como se ha presentado en la sección anterior, si los ISIs de la secuencia de estimulación están distribuidos de forma cuasiperiódica, resulta complicado encontrar secuencias de estimulación que atenúen el ruido derivado del proceso de deconvolución (ver sección 2.4.2). Jewett *et al.* [2004] realizaron un estudio profundo sobre este aspecto y propuso un criterio sofisticado para seleccionar secuencias de estimulación eficientes que permitan la deconvolución de respuestas auditivas solapadas, denominado *quasi-periodic sequence deconvolution* (QSD). Esta técnica diferencia entre la banda de paso (f^P), equivalente a la banda de frecuencias correspondiente a la distribución espectral de las respuestas evocadas auditivas, y la banda de rechazo (f^S). Las secuencias de estimulación eficientes son seleccionadas considerando que en el rango de frecuencias $f \in f^P$, las componentes de frecuencia de la secuencia de estimulación $H(f^P)$ satisfagan los requerimientos de no-amplificación de ruido descritos en el apartado anterior. La estimación de la respuesta evocada transitoria $x(t)$ en esta técnica se realiza combinando dos estimaciones realizadas en la banda de baso y en la banda de rechazo:

$$\{\hat{X}(f)\} = \{\hat{X}(f^P)\} \cup \{\hat{X}(f^S)\}. \quad (2.19)$$

Las componentes de las bandas de paso y de rechazo de la estimación de la respuesta evocada auditiva pueden obtenerse aplicando filtros ajustados a ambas bandas:

$$\hat{X}(f^P) = \frac{X(f^P)H(f^P)}{H'(f^P)} + \frac{N(f^P)}{H'(f^P)} \quad (2.20)$$

$$\hat{X}(f^S) = \frac{X(f^S)H(f^S)}{S(f^S)} + \frac{N(f^S)}{S(f^S)} \quad (2.21)$$

donde $H(f)$ está determinado exclusivamente por la secuencia de estimulación en la banda de paso (f^P) y en la banda de rechazo (f^S); $H'(f^P)$ son los coeficientes del Fourier escogidos por el usuario en la banda de paso utilizados en la deconvolución, los cuales generalmente son idénticos a $H(f)$ salvo que el usuario decida incluir algún ajuste para evitar la amplificación de ruido en alguna componente de frecuencia; y $S(f)$ es el filtro en la banda de rechazo.

El filtrado independiente para las bandas de paso y de rechazo permite reducir de manera significativa los efectos indeseados de amplificación de ruido en bandas de frecuencia diferentes a las de la distribución espectral de la respuesta evocada, añadiendo cierta flexibilidad en la generación de secuencias de estimulación.

2.4.4. Least-squares deconvolution (LSD)

Este modelo fue propuesto por [Bardy *et al.* \[2014a\]](#), y utiliza las propiedades del ajuste por mínimos cuadrados para realizar la estimación de la respuesta evocada que minimiza el error. En este modelo se asume que el electroencefalograma registrado es la suma lineal de una serie de respuestas evocadas invariantes en el tiempo y de ruido aditivo:

$$y(i) = \sum_{r=1}^q [R(i - s(r))] + n(i), \quad (2.22)$$

donde i es el índice de las muestras del EEG, el cual va desde 1 hasta p ; q es el número de estímulos presentados; $R(k)$ es la respuesta evocada correspondiente a un único estímulo, de longitud m ; $s(r)$ representa la muestra de $y(i)$ en donde comienza el estímulo r ; y $n(i)$ el ruido de la señal registrada. Consecuentemente, el ruido puede representarse mediante

$$n(i) = y(i) - \sum_{r=1}^q R(i - s(r)). \quad (2.23)$$

El ruido n en una muestra específica i es la diferencia entre el EEG registrado en esa muestra y la suma de todas las q formas de onda de R que contribuyen en esa muestra. En este modelo, las q respuestas son versiones idénticas desplazadas de la forma de onda R .

2. ESTADO DEL ARTE

La técnica *least-squares deconvolution* realiza la minimización de la suma de los cuadrados de las componentes de ruido de la ecuación 2.23:

$$E = \sum_{i=1}^p n^2(i) = \sum_{i=1}^p \left[y(i) - \sum_{r=1}^q R(i - s(r)) \right]^2. \quad (2.24)$$

El proceso de minimización incluye la derivación de esta función y su igualación a cero:

$$\frac{dE}{dR(k)} = -2 \cdot \sum_{i=1}^p \left[y(i) - \sum_{r=1}^q R(i - s(r)) \right] = 0. \quad (2.25)$$

Sustituyendo el índice i por $k + s(j)$, y considerando que la ecuación 2.25 sólo aplica a los q términos que contienen $R(k)$, se obtiene:

$$\frac{dE}{dR(k)} = -2 \cdot \sum_{j=1}^q \left[y(k + s(j)) - \sum_{r=1}^q R(k + s(j) - s(r)) \right] = 0, \quad (2.26)$$

de donde se obtiene que:

$$\sum_{j=1}^q y(k + s(j)) = \sum_{j=1}^q \sum_{r=1}^q R(k + s(j) - s(r)) = 0. \quad (2.27)$$

Puesto que existe una ecuación 2.27 para cada uno de los m valores posibles de k , todas ellas se pueden representar de manera matricial como:

$$\mathbf{A}\mathbf{y} = \mathbf{B}\mathbf{r}, \quad (2.28)$$

donde \mathbf{A} tiene una dimensión $[m, p]$; \mathbf{y} tiene una dimensión $[p, 1]$ y representa $y(i)$ con el EEG registrado; \mathbf{B} tiene una dimensión $[m, m]$; y \mathbf{r} tiene una dimensión $[m, 1]$, representando la respuesta evocada a un estímulo.

La solución a la ecuación 2.27 es la respuesta evocada deconvolucionada $\hat{\mathbf{r}}$, la cual se puede obtener a partir de la ecuación 2.28 como:

$$\hat{\mathbf{r}} = \mathbf{B}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{y}. \quad (2.29)$$

Esta solución puede alcanzarse si la matriz \mathbf{B} es invertible. Esta técnica puede modificarse para incluir el procesamiento de diferentes tipos de estímulos, lo cual puede aportar flexibilidad en el diseño de determinados experimentos. Adicionalmente, esta técnica propone una herramienta basada en el número de condicionamiento de la matriz \mathbf{B} , calculado como $\frac{\|\mathbf{B}\|}{\|\mathbf{B}^{-1}\|}$, para determinar la eficacia de secuencias de estimulación generadas de forma aleatoria. Esta técnica ha sido utilizada en el registro de señales corticales reales y simuladas a altas tasas de estimulación [Bardy *et al.*, 2014a,b].

2.5. Detección de la actividad neuronal

El proceso de detección de respuesta auditiva en las señales registradas puede realizarse mediante métodos *subjetivos* y *objetivos*. Es importante aclarar estos términos. En secciones anteriores se ha comentado que el registro de potenciales evocados auditivos es un método objetivo de evaluación del sistema auditivo, en comparación con otros métodos subjetivos. Esta diferenciación se realiza en función de la participación activa del sujeto de test. Por ejemplo, el test de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral es un método objetivo porque no requiere la participación activa del sujeto de test, al contrario que los test basados en audiogramas, en donde el sujeto de test indica al operador si es capaz de escuchar el estímulo. Sin embargo, la evaluación de la presencia de respuesta neuronal en las señales ABR registradas a menudo se realiza de forma subjetiva por un audiólogo. Por tanto, no se puede decir que el test de los ABR sea una medida totalmente objetiva si la detección de la respuesta se realiza mediante un método visual subjetivo. En esta sección se describen una serie de métodos subjetivos y objetivos para evaluar la presencia de respuesta neuronal en los AEPs registrados [Elberling & Don, 2007].

2.5.1. Métodos subjetivos (visuales)

Los métodos subjetivos están basados en una o varias evaluaciones visuales sobre si está presente o no la respuesta neuronal asociada a los potenciales evocados auditivos en la señal registrada. Por ejemplo, en señales ABR, el experto

2. ESTADO DEL ARTE

examina la forma de onda de la señal registrada y determina de forma visual, principalmente, la presencia de la onda V. Existen típicamente cuatro métodos subjetivos (visuales).

2.5.1.1. Evaluación por un observador

Este método se basa en la experiencia del evaluador para juzgar si las componentes de la respuesta neuronal están presentes. Este procedimiento se realiza mediante la evaluación de la morfología (amplitudes y latencias) de una serie de ondas con el fin de comprobar si se ajustan a un patrón esperado. Las principales ventajas de este método son que es relativamente rápido y requiere el registro de una sola señal AEP. Por el contrario, este método es bastante susceptible a errores de falsos-positivos (el experto evalúa que existe respuesta cuando en realidad no la hay), puesto que una señal contaminada por ruido puede presentar ondas de morfología similar a las de una respuesta auditiva.

2.5.1.2. Replicación de la respuesta

El método probablemente más utilizado para detectar la presencia de actividad neuronal de forma subjetiva consiste en evaluar la reproducibilidad de la respuesta en dos señales registradas en las mismas condiciones de registro. De esta forma, se pretende evitar el error de considerar que un pico determinado se encuentre a consecuencia del ruido. En este método, el experto determina de manera visual si los picos presentes en un registro están suficientemente replicados (en amplitudes y latencias) en el segundo registro. Si estos picos se encuentran replicados, el experto debe considerar que los picos son a causa de la presencia de actividad neuronal, y no debido al ruido. La ventaja de este método es que asume que la presencia de actividad neuronal debe replicarse en registros sucesivos, mientras que el ruido no lo hace. Las principales desventajas residen (a) en que este método debe asumir que el nivel de ruido es bajo en ambos registros para poder realizar el supuesto anterior; (b) por otro lado, aunque sea poco probable, siempre existirá la posibilidad de que el ruido de ambos registros generen picos similares, induciendo a un error de falso-positivo en el evaluador; (c) otra desventaja es que este método está sujeto a la interpretación subjetiva del evaluador, la

cual puede variar de un evaluador a otro; y (d) finalmente, este método requiere un segundo registro, lo cual incrementa el tiempo de registro del test.

2.5.1.3. Seguimiento de la respuesta

Este método visual consiste en evaluar los cambios en la morfología del registro conforme varía algún parámetro de la estimulación, como por ejemplo, la intensidad o la tasa de estimulación. Por ejemplo, la detección de respuesta neuronal suele ser relativamente fácil en señales ABR obtenidas con clics a altas tasas de estimulación. Conforme disminuye la intensidad, la amplitud respuesta se reduce y las latencias de las componentes aumenta. El análisis de estas señales en diferentes condiciones de registro permite realizar un seguimiento de la actividad neuronal, hasta que las componentes dejen de ser identificables. La principal ventaja de este método es que la respuesta neuronal se puede identificar claramente en las condiciones de partida, sirviendo esta forma de onda como plantilla para evaluar las siguientes respuestas. Para poder implementar este método se recomienda realizar cambios graduales en las condiciones de registro, de otra forma la plantilla obtenida en las condiciones iniciales dejaría de ser útil. Al igual que en el método anterior, este método está sujeto a la interpretación subjetiva del evaluador, y de nuevo, se necesitan múltiples registros para evaluar la presencia de respuesta neuronal.

2.5.1.4. Evaluación por múltiples observadores

El cuarto método subjetivo consiste en la determinación de actividad neuronal en un registro mediante la evaluación conjunta de una serie de expertos. Este método pretende minimizar la variabilidad inter-sujeto presente en los métodos anteriores. La ventaja de este método reside en el principio de que una serie de conclusiones alcanzadas por observadores independientes es probable que sea verdad. No obstante, este método no es infalible. En primer lugar, este método asume la independencia de las observaciones, lo cual a menudo es difícil de conseguir cuando los evaluadores han obtenido una formación similar, o cuando existe algún tipo de influencia entre los evaluadores. En segundo lugar, aunque las evaluaciones fuesen independientes, el uso de respuestas con cierto nivel de

2. ESTADO DEL ARTE

ruido puede dar lugar a picos de ruido replicados que sean evaluados de forma errónea por los evaluadores como respuesta neuronal. Además, si evaluación final del registro recae sobre un responsable, y si su juicio diverge del proporcionado por otros expertos, es probable que la evaluación del responsable sea de mayor peso.

Los métodos actuales más utilizados para evaluar la presencia de respuesta en las señales registradas se basan en métodos subjetivos. La principal ventaja de estos métodos es que son inmediatos y fáciles de realizar tras cierta experiencia, pero que están sujetos a la variabilidad inter-sujeto derivada de la interpretación subjetiva de cada evaluador.

2.5.2. Técnicas objetivas (automáticas)

Existen numerosas técnicas automáticas que evalúan la presencia de respuesta neuronal, siendo las más utilizadas las que se presentan a continuación.

2.5.2.1. Correlación temporal de dos registros

Esta técnica realiza la correlación de las formas de onda obtenidas en dos registros obtenidos utilizando la misma configuración, con la intención de evaluar la reproducibilidad de la respuesta [Lutman, 1993]. La correlación proporciona un valor cuantitativo del grado de similitud temporal de dos registros. Dos registros independientes sin presencia de actividad neuronal y presentando sólo ruido promediado deberían presentar un valor bajo de correlación. Un valor alto de correlación implica que existe un patrón de actividad nerviosa que es replicable. La principal ventaja de esta técnica reside en que evalúa la reproducibilidad de dos registros de forma objetiva y cuantificable. Además, se puede determinar un umbral de correlación a partir del cual se determine de forma automática la presencia de actividad neuronal. Sin embargo, esta técnica no resuelve el problema derivado de dos registros con componentes de ruido de morfología similar o con artefactos sincronizados con el estímulo. En este caso, el valor alto de reproducibilidad originado por ruido que es proporcionado por esta técnica podría llevar a la conclusión errónea de determinar la presencia de actividad neuronal. La principal desventaja de esta técnica es la necesidad de un segundo registro para realizar la

correlación, o de forma análoga, la pérdida de 3 dB de calidad de la respuesta si se realiza la correlación con las señales obtenidas utilizando las respuestas auditivas de las dos mitades de un solo registro.

2.5.2.2. Reconocimiento de plantillas

Esta técnica es similar al anterior, salvo que en esta técnica se realiza la correlación entre un registro de test y una plantilla predefinida. Esta técnica evalúa la presencia de respuesta en función del grado de correlación entre el registro de test y la plantilla. Esta técnica presenta la ventaja de que no necesita un registro adicional, sin embargo, esta técnica es menos efectiva para determinar la presencia de actividad neuronal puesto que puede ocurrir que un registro presente actividad neuronal con una morfología diferente a la plantilla. Además, esta técnica requiere una plantilla para cada condición de registro [Elberling, 1979].

2.5.2.3. Estimación estadística de la SNR

Esta técnica objetiva de detección de respuesta neuronal utiliza un enfoque estadístico para estimar la SNR del registro. Esta técnica pretende resolver el problema existente en los dos métodos anteriores, frente posibles picos generados por efectos de ruido y no derivados de la actividad neuronal. Existen varios enfoques que se han utilizado para evaluar la SNR de un registro. El primer enfoque utilizó el ratio del valor RMS de la amplitud de un registro obtenido en presencia de estímulos y el valor RMS del registro obtenido sin estimulación, en donde se promedia sólo ruido. Esta técnica asume que el ruido promediado del registro obtenido en presencia de estímulos es el mismo que el obtenido en el registro sin estímulos. Por lo tanto:

$$\frac{(EP + BN)}{BN} = \frac{EP}{BN} + \frac{BN}{BN} = \frac{EP}{BN} + 1 \quad (2.30)$$

siendo EP el potencial evocado, BN el ruido promediado y EP/BN la relación SNR.

La principal desventaja de esta técnica es que necesita dos registros (con y sin estimulación) y, además, el nivel de ruido del primer registro puede no ser com-

2. ESTADO DEL ARTE

parable al obtenido en el segundo. Estas dos limitaciones pueden solucionarse considerando las secciones del electroencefalograma correspondientes a los intervalos de tiempo anteriores al estímulo, en donde no espera encontrarse presencia de actividad neuronal, y en donde el nivel de ruido es equivalente en las secciones del EEG pre- y post-estímulo.

La técnica Fsp realiza una estimación de la SNR de la señal evaluando el nivel de ruido en la respuesta promediada mediante la varianza de la distribución F de un mismo punto (sp: *single-point*) de cada respuesta auditiva registrada [Elberling & Don, 1984]. La evaluación de la calidad proporcionada por esta técnica se calcula como el ratio de la varianza de la señal promediada ($VAR(\bar{S})$) y la varianza de un mismo punto a lo largo de las respuestas evocadas auditivas registradas ($VAR(\bar{SP})$). La denominación Fsp de esta técnica indica que la distribución F del ratio de varianzas utiliza el cálculo de la varianza del ruido mediante un punto único. Por lo tanto:

$$F_{sp} = \frac{VAR(\bar{S})}{VAR(\bar{SP})} \sim (SNR^2 + 1) \quad (2.31)$$

En esta técnica se asume, al igual que el resto, que el potencial evocado es invariante en el tiempo, esto es, una señal determinista. Bajo esta suposición, su presencia no afecta a la medida de varianza del ruido. El principio de la estimación del ruido se ilustra en la figura 2.25, en donde se calcula la varianza de un punto cualquiera de la ventana de promediación a lo largo de todas las respuestas auditivas. Esta técnica se ha utilizado para estimar la calidad de un registro [Elberling, 1979], para detección automática de actividad neuronal [Don *et al.*, 1984] y para estimar el umbral de audición [Elberling & Don, 1987]. La precisión de esta técnica puede mejorar teóricamente utilizando la estimación de la varianza de varios puntos fijos, en vez de uno solo (Fsp modificado) [Stürzebecher *et al.*, 2001].

En estudios con seres humanos, se ha determinado el umbral de 3.1 en la técnica Fsp para determinar que existe presencia de actividad neuronal con un intervalo de confianza del 99 %, utilizando 250 grados de libertad. Esto quiere decir que si se han promediado al menos 250 respuestas auditivas y el valor Fsp es mayor que 3.1, se puede afirmar con un 99 % de confianza que existe presencia

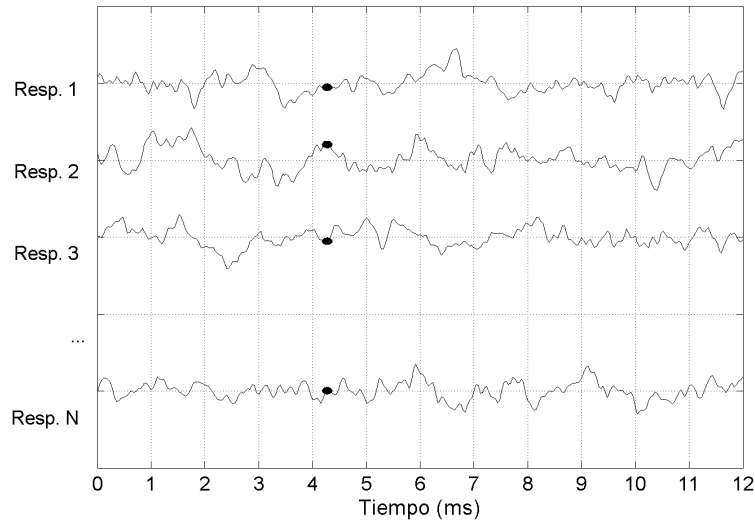


Figura 2.25: La varianza de un punto elegido al azar sobre la ventana de promediación a lo largo de todas las respuestas auditivas registradas determina la potencia de ruido en la técnica Fsp.

de actividad neuronal. El cálculo del valor Fsp conforme se registran respuestas auditivas puede ayudar a parar de promediar de manera automática una vez que se han obtenido evidencias de presencia de actividad neuronal en el registro promediado [Don & Elberling, 1996].

La principal ventaja de las técnicas estadísticas reside en que dependen de los datos obtenidos y no se basan en la experiencia ni en el juicio subjetivo de un evaluador. Esto hace que los resultados obtenidos en distintos laboratorios y en distintos estudios puedan ser comparables.

2. ESTADO DEL ARTE

Capítulo 3

Sistema de registro de respuestas evocadas auditivas

En este capítulo se presenta una descripción de la arquitectura de registro de respuestas evocadas auditivas (AER: *auditory evoked responses*) desarrollada en esta tesis doctoral. La configuración modular de esta arquitectura aporta la flexibilidad que se requiere en aplicaciones de investigación. En este capítulo se presenta, además, (a) el diseño y la evaluación de una unidad de amplificación de elevada ganancia y bajo nivel de ruido, apropiada para el registro de potenciales evocados auditivos; y (b) una configuración de bajo coste de un sistema de registro basado en la arquitectura y la unidad de amplificación desarrolladas que permite el registro de señales ABR y MLR de manera flexible. Finalmente, se presenta la implementación del sistema de registro bajo un enfoque educacional y se analizan las ventajas de este sistema en aplicaciones de docencia y de investigación.

Los resultados de este capítulo han sido presentados en las conferencias *IEEE EMBS Special Topic Conference on Point-of-Care Healthcare Technologies*, Bangalore, India (16-18 de enero, 2013) [Valderrama *et al.*, 2013a]; *6^o Simposio CEA Bioingeniería 2014, Interfaces Mente-computador y Neurotecnologías*, Granada, España (12-13 de junio, 2014) [Valderrama *et al.*, 2014f]; y en dos artículos de investigación publicados en las revistas *Technics Technology Education Management* [Valderrama *et al.*, 2011] y *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering* [Valderrama *et al.*, 2014b].

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

3.1. Introducción

El proceso de registro de respuestas evocadas auditivas incluye una serie de procedimientos que se explican a continuación. Estos procedimientos están esquematizados en la figura 3.1. Las principales funciones que se realizan en el proceso de registro de potenciales evocados auditivos consisten en la estimulación del sistema auditivo, el registro del electroencefalograma, y el procesamiento de datos para obtener la respuesta evocada auditiva. En la arquitectura de registro desarrollada, una señal compuesta por una serie de estímulos es enviada de forma síncrona junto con una señal de sincronización a través de las salidas de un convertidor analógico-digital / digital-analógico (AD/DA). El canal de salida 1 está conectado a un transductor, a través del cual la señal de estimulación excita el sistema auditivo del sujeto, provocando la generación de la respuesta evocada auditiva. La baja amplitud de la señal registrada requiere una gran amplificación. La señal registrada está usualmente contaminada por distintos tipos de artefacto, como ruido miogénico relacionado con la actividad muscular del sujeto, ruido eléctrico derivado del amplificador, e interferencias de origen electromagnético y de radiofrecuencia. La metodología empleada para reducir los efectos de estos artefactos y mejorar la relación señal ruido (SNR: *signal-to-noise ratio*) de la respuesta es el promedio de un gran número de respuestas auditivas [Dawson, 1954; Elberling & Don, 2007; Wong & Bickford, 1980]. La señal compuesta por las res-

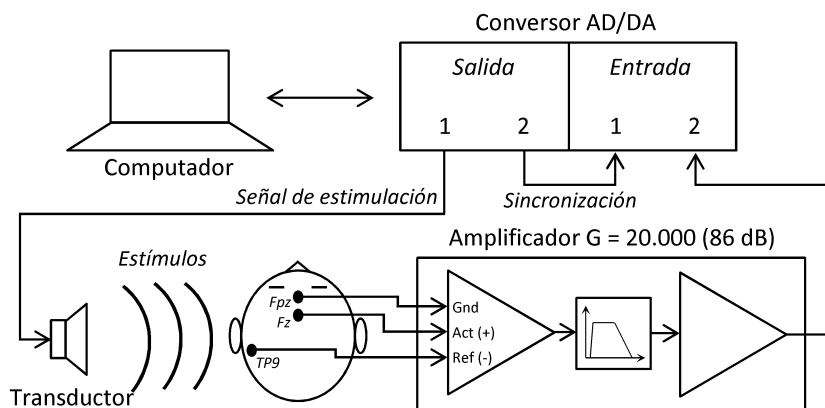


Figura 3.1: Esquema general del proceso de registro de potenciales evocados auditivos.

puestas evocadas auditivas más ruido es registrada por los electrodos, amplificada y filtrada paso banda. El electroencefalograma (EEG) filtrado y amplificado es registrado de forma síncrona junto con la señal de sincronización por los canales de entrada del convertidor AD/DA. Finalmente, una serie de algoritmos implementan los métodos de procesamiento digital de señal necesarios para obtener la AER.

3.2. Arquitectura de registro de respuestas evocadas auditivas

La arquitectura desarrollada incluye una serie de módulos hardware y software que realizan distintas funciones necesarias para el registro de respuestas evocadas auditivas. La figura 3.2 presenta un diagrama con los módulos que componen la arquitectura de registro de AER. Cada módulo de esta arquitectura es independiente, y muchos de ellos pueden implementarse con distintas posibilidades. Los módulos software de esta arquitectura están implementados por un ordenador, y pueden ser diseñados por cualquier lenguaje de programación. Un ejemplo de rutina software programada en MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA) que puede ser utilizado para implementar los módulos software de la arquitectura propuesta está incluido como material suplementario en el apéndice A.1. Las señales digitales en diferentes etapas del proceso de registro de AER están señaladas en la figura. A continuación se presenta una descripción detallada de las características y funcionalidades de cada uno de los módulos hardware y software que componen esta arquitectura.

Los módulos M1 a M5 definen las propiedades de la señal de estimulación. El módulo M1 determina el tipo de estímulo que evocará la respuesta auditiva. Este módulo puede implementarse mediante distintos tipos de estímulos, como por ejemplo, pulsos rectangulares de voltaje (clics), tonos modulados, clics filtrados, clics emparejados, *plops*, *chirps*, ruido, y estímulos por fonemas de voz. La señal S1 representa el estímulo utilizado para evocar la respuesta auditiva.

El módulo M2 genera la secuencia de estimulación de acuerdo con la técnica de estimulación especificada. La secuencia de estimulación está definida con el va-

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

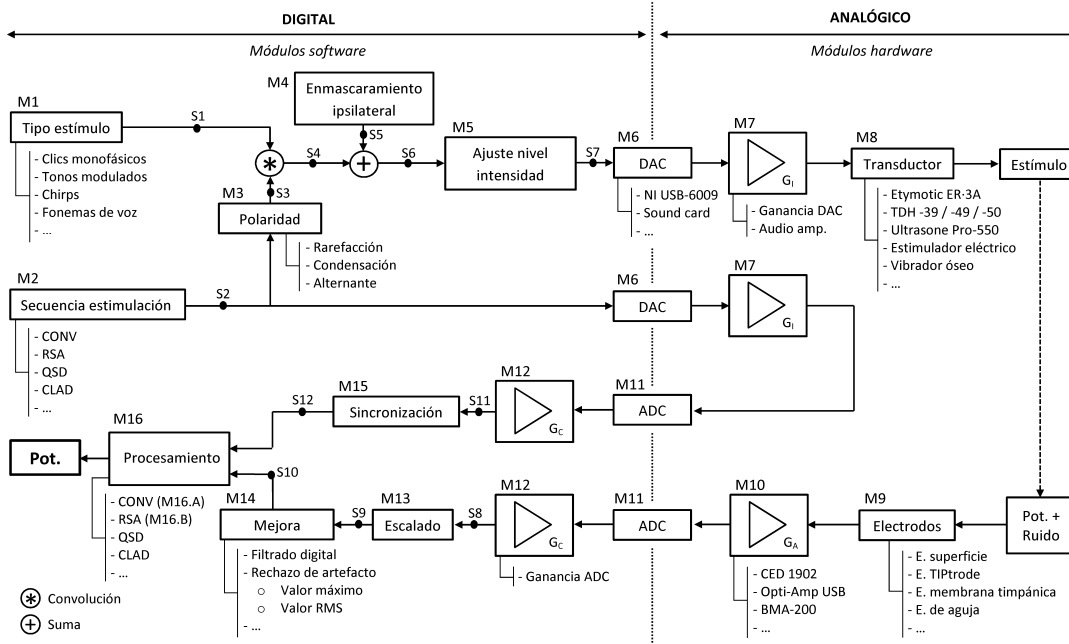


Figura 3.2: Diagrama de módulos de la arquitectura de registro de respuestas evocadas auditivas.

lor 1 en las muestras en las que comienza la estimulación, y el valor 0 en el resto de muestras. La técnica convencional de estimulación (CONV) consiste en la presentación de estímulos con un intervalo entre estímulos (ISI: *inter-stimulus interval*) constante [Elberling & Don, 2007; Wong & Bickford, 1980]. El módulo M2 permite la implementación de técnicas avanzadas de estimulación que permiten el registro de respuestas auditivas solapadas, como por ejemplo las técnicas *maximum length sequences* (MLS) [Eysholdt & Schreiner, 1982], *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD) [Delgado & Ozdamar, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006], *quasiperiodic sequence deconvolution* (QSD) [Jewett et al., 2004], *least-squares deconvolution* (LSD) [Bardy et al., 2014a] (descritos en la sección 2.4) y *randomized stimulation and averaging* (RSA) [Valderrama et al., 2012a]. Esta última técnica ha sido desarrollada en el marco de esta tesis, estando sus fundamentos descritos en la sección 4.2.1 de esta memoria. La señal S2 representa la secuencia de estimulación, y es utilizada tanto para la generación de la señal de estimulación como la señal de sincronización.

El módulo M3 determina la polaridad de la estimulación. La señal S3 representa la secuencia de estimulación después de fijar la polaridad de los estímulos. En la señal S3, las muestras de la secuencia de estimulación en las que el estímulo comienza tienen el valor -1 en la polaridad de rarefacción, el valor 1 en la polaridad de condensación, y un valor alternante (1, -1, 1, -1, ...) en la polaridad alternante.

La señal S4 representa la convolución del estímulo (S1) y la señal de estimulación con estímulos polarizados (S3). La señal S5 es generada por el módulo M4 y representa ruido con una distribución espectral de energía definida. El módulo M4 es opcional, y puede ser utilizado para propósitos de enmascaramiento ipsilateral, el cual permite el registro de respuestas auditivas evocadas por una sección específica de la cóclea, correspondiente a una banda de frecuencias determinada. La señal S6 se obtiene mediante la suma de las señales S4 y S5, y representa la señal de estimulación antes de ser ajustado el nivel de intensidad.

El módulo M5 determina la amplitud de la señal de estimulación (S7) para generar una señal acústica en el transductor (después de la conversión digital-analógico y amplificación) de un nivel de intensidad específico medido en términos de dB nHL (*dB normal hearing level*) o en términos de dB SPL (*dB sound pressure level*). Siendo V_{ref} la amplitud de voltaje de la señal de estimulación necesaria para presentar estímulos a un nivel de intensidad de 0 dB nHL (umbral de audición), la amplitud de voltaje necesaria para presentar estímulos a una intensidad de X dB nHL puede calcularse como: $V_X = V_{ref} \cdot 10^{X/20}$. La descripción completa del procedimiento para calibrar la referencia 0 dB nHL (V_{ref}) está descrita en el estándar internacional ISO-389 [ISO389-X, 2013; Richter & Fedtke, 2005].

La señal de estimulación (S7) es convertida al dominio analógico a través del convertidor digital-analógico (DAC: *digital-to-analog converter*) (módulo M6), amplificada (módulo M7), y enviada al transductor (módulo M8) para evocar la respuesta auditiva. Aunque la figura 3.2 muestra un esquema de la arquitectura de registro de AER con un DAC de 2 canales de salida, se pueden añadir canales adicionales a la arquitectura para incluir otras funcionalidades como la estimulación biaural para la evaluación simultánea de los dos oídos, y el uso de enmascaramiento contralateral para asegurar una estimulación monaural [Reid & Thornton, 1983]. La mayor parte de los DACs incluyen una etapa de amplifi-

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

cación (módulo M7). Sin embargo, esta amplificación puede ser insuficiente para generar estímulos a niveles altos de estimulación (mayores que 85 dB nHL). En estos casos, se requiere una etapa de amplificación adicional que puede ser implementada por un amplificador estándar de audio. La señal de estimulación una vez convertida al dominio analógico y amplificada se envía al transductor (módulo M8) para evocar la respuesta auditiva.

El sistema auditivo de un sujeto puede ser excitado por estímulos de distinta naturaleza. En la mayor parte de las aplicaciones, la naturaleza del estímulo es acústica, y el transductor que se utiliza es un par de auriculares. Los auriculares de inserción Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL) y los auriculares Telephonics TDH-39, -49, -50 (Cadwell Laboratoires, Inc., Kennewick, WA) son transductores ampliamente utilizados en aplicaciones de audiología [Gotsche-Rasmussen *et al.*, 2012; Moore *et al.*, 2012; Munro & Agnew, 1999]. El módulo M8 puede también ser implementado por transductores que generen estímulos de otra naturaleza, como vibradores óseos, y estimuladores eléctricos.

Las respuestas auditivas evocadas por los estímulos junto con ruido derivado de la actividad miogénica del sujeto y otras interferencias electromagnéticas y de radiofrecuencia componen el EEG registrado por los electrodos (módulo M9). El módulo M9 puede ser implementado por electrodos de superficie colocados en la cabeza de acuerdo con las posiciones estándar definidas por los Sistemas Internacionales 10-20 y 10-10 [Jasper, 1958; Jurcak *et al.*, 2007]. Los electrodos activo, tierra y referencia pueden situarse en parte superior de la frente (Fz), en la parte inferior de la frente (Fpz), y en la mastoides ipsilateral (TP9 / TP10) respectivamente, tal y como muestra la figura 3.2. Esta configuración se utiliza para el registro de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR: *auditory brainstem response*) y potenciales de latencia media (MLR: *middle latency response*). El registro de ECochG se suele realizar por medio de *TIPtrodes*, electrodos timpánicos, electrodos transtimpánicos, o electrodos de aguja subcutánea.

La baja amplitud de las respuestas evocadas auditivas en los electrodos (usualmente inferior a $1 \mu V$) requiere una gran amplificación con la intención de que el EEG pueda ser registrado por el ADC. Además, la adaptación del EEG registrado incluye una etapa de filtrado para atenuar las componentes de frecuencia que

no son de interés en el registro de la respuesta evocada auditiva. Este proceso se lleva a cabo a través de un amplificador (módulo M10). Existen muchos amplificadores comerciales que pueden ser utilizados para este propósito. Algunos de los amplificadores comerciales disponibles son el *isolated pre-amplifier CED 1902* (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, United Kingdom), el *optical bioamplifier Opti-Amp USB* (Intelligent Hearing Systems, Miami, FL), y el *portable bioamplifier BMA-200* (CWE, Inc., Ardmore, PA). En el marco de esta tesis doctoral, se ha diseñado e implementado un amplificador para este propósito. Este amplificador proporciona una ganancia en la banda de paso de $G_A = 20\,000$ (86 dB). Los filtros están diseñados con una banda de paso de [150 - 3500] Hz para ECoG y ABR, y [0.5 - 3500] Hz para MLR, con una pendiente de 24 dB/Oct. La sección 3.3 presenta una descripción detallada de las características del amplificador diseñado, el esquema del circuito electrónico, la caracterización eléctrica de su comportamiento mediante un diagrama de Bode y un estudio de la linealidad, y una comparación del rendimiento del amplificador diseñado con el bioamplificador comercial BMA-200.

El EEG amplificado y filtrado es digitalizado por el convertidor analógico-digital (ADC: *analog-to-digital converter*) (módulo M11). En este módulo, el usuario puede definir la frecuencia de muestreo (f_s) y el número de bits de cuantización. Las conversiones analógico-digital y digital-analógico (módulos M6 y M11) pueden ser implementados tanto por una tarjeta de conversión AD/DA como la NI USB-6009 (National Instruments Corp., Austin, TX) o a través de una tarjeta de sonido como la Sound Blaster X-Fi HD (Creative Technology Ltd., Jurong East, Singapore). El módulo M12 representa la etapa de amplificación del ADC. La ganancia de esta amplificación (G_C) puede definirse mediante software.

El módulo M13 realiza el escalado de la señal registrada (S8) en su correspondiente valor en los electrodos (S9). El correcto escalado de la señal registrada requiere la calibración de la ganancia del amplificador en la banda de paso (G_A) y la ganancia del ADC (G_C). El valor de G_A puede ser estimado a través del diagrama de Bode del amplificador (M10). El valor de G_C puede determinarse correlando una señal registrada cuyo máximo valor en voltios es conocido (V_{hi}) con su correspondiente valor en la señal registrada (X_{hi}), $G_C = V_{hi}/X_{hi}$. El valor escalado en microvoltios en los electrodos es $S9 (\mu V) = S8 \cdot \frac{1}{G_C} \cdot \frac{1}{G_A} \cdot 10^6$.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

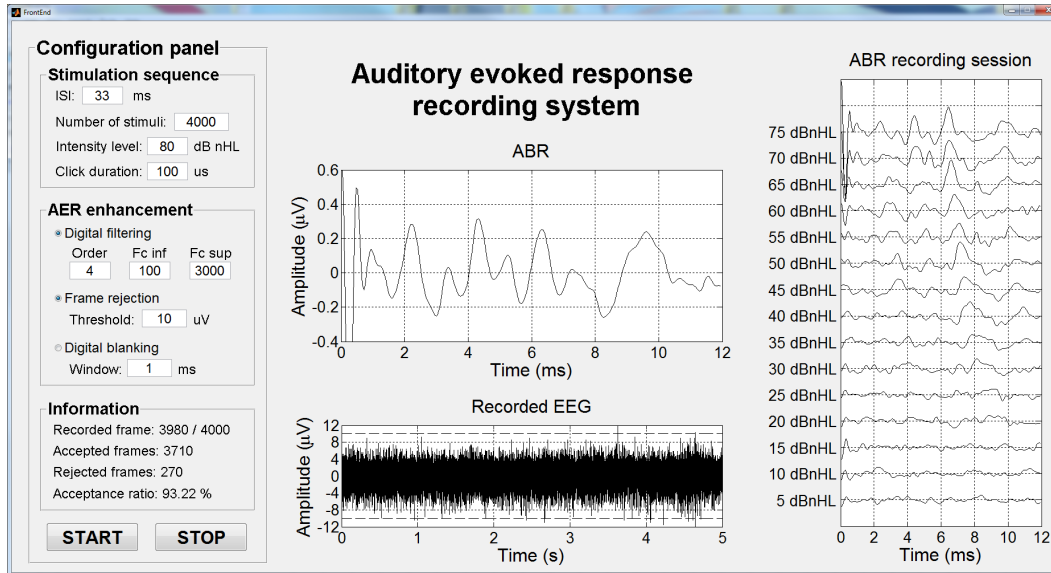


Figura 3.3: Ejemplo de interfaz gráfica de usuario que puede implementarse en la arquitectura modular. Esta plataforma interactiva permitiría a un usuario gestionar la adquisición de respuestas evocadas auditivas mediante una interfaz sencilla, intuitiva y amigable.

El módulo M14 incorpora algoritmos para mejorar la calidad de la respuesta tales como filtrado digital y técnicas de rechazo de artefacto, basadas por ejemplo, en el valor máximo registrado o en el valor RMS de la trama. La señal S10 representa el EEG realzado.

El módulo de sincronización (M15) utiliza el registro de la secuencia de estimulación (señal S2) como *trigger* para determinar las muestras en las que comienza cada estímulo presentado. La señal de sincronización (S12) está compuesta de muestras con el valor de 1 que indican el inicio de cada estímulo, y con valor 0 en el resto de los casos.

El módulo de procesamiento M16 implementa los algoritmos necesarios para obtener la respuesta evocada auditiva a partir del EEG realzado (S10) y de la señal de sincronización (S12), de acuerdo con la técnica de estimulación-registro seleccionada. Por ejemplo, los algoritmos necesarios para implementar la técnica CONV se basan en la promediación de las respuestas auditivas asociadas a cada estímulo Dawson [1954]; Elberling & Don [2007]; Wong & Bickford [1980].

Los parámetros involucrados en el registro de respuestas evocadas auditivas pueden ser gestionados desde una interfaz gráfica de usuario (GUI: *graphics user interface*). La estructura de esta plataforma multimedia puede ser diseñada de acuerdo a las necesidades operativas específicas de cada usuario. La figura 3.3 muestra un ejemplo de *front-end* interactivo implementado en esta tesis, en el que el usuario tiene el control de parámetros de registro tales como el intervalos entre-estímulos (ISI), el número de respuestas promediadas, el nivel de estimulación y la duración de los clics. Esta plataforma también permite el uso de técnicas de procesamiento diseñadas para incrementar la calidad de los registros, tales como el filtrado digital y el rechazo de tramas selectivo. Además, esta interfaz muestra información adicional como el número de tramas aceptadas y rechazadas, el ratio de aceptación, y el EEG registrado. En este ejemplo de *front-end*, la respuesta evocada auditiva se muestra en una gráfica, así como los registros previamente obtenidos en la misma sesión.

3.3. Unidad de amplificación

En esta sección se presenta el diseño, el proceso de implementación y la evaluación de la unidad de amplificación desarrollada en esta tesis. Asimismo, se presentan los resultados experimentales de la comparación del rendimiento de la unidad de amplificación desarrollada y el amplificador comercial BMA-200 (CWE, Inc., Ardmore, PA).

3.3.1. Diseño y caracterización

El amplificador diseñado está compuesto de cuatro etapas: preamplificación, filtrado paso banda, amplificación, y etapa de tierra activa. La figura 3.4 muestra el circuito electrónico del amplificador. La etapa de preamplificación provee una ganancia moderada a la señal de entrada con la intención de evitar la saturación de etapas posteriores. Esta etapa está basada en el amplificador de instrumentación INA128 (Texas Instruments Inc., Dallas, TX). Este amplificador diferencial fue escogido por su elevado rechazo al modo común (CMRR: *common mode rejection ratio*), por su baja potencia, bajo ruido ($8\text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$), y fácil control de

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

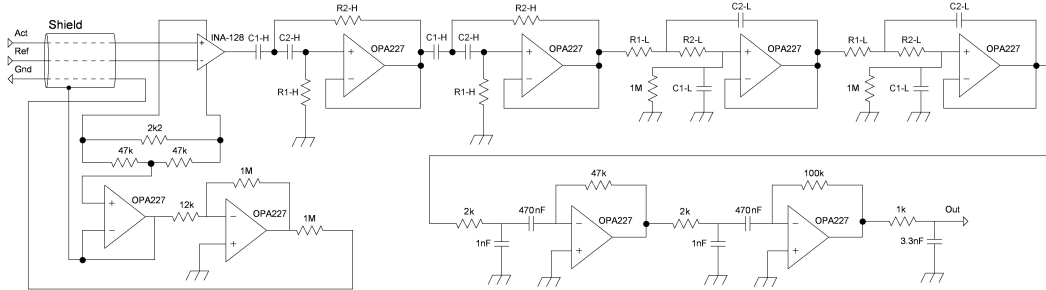


Figura 3.4: Circuito electrónico del amplificador.

la ganancia. Los amplificadores operacionales OPA227 (Texas Instruments Inc., Dallas, TX) utilizados en este circuito fueron elegidos por su bajo nivel de ruido ($3\text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$), gran CMRR (130 dB), y gran precisión. El consumo de este circuito es de 28.2 mA, lo cual da al dispositivo una autonomía de más de 6 horas para pilas recargables estándar de 9 V de 170 mAh.

La etapa de filtrado paso banda reduce la energía en las bandas de frecuencia que no interesan en el registro de las respuestas evocadas auditivas. Esta etapa está compuesta de cuatro filtros Sallen-Key de segundo orden (2 filtros paso alto y 2 filtros paso bajo). Los valores de las resistencias y condensadores que implementan la etapa de filtrado definen el ancho de banda del amplificador. Este ancho de banda debe ser seleccionado considerando las frecuencias características de cada tipo de respuesta evocada auditiva. La tabla 3.1 muestra el ancho de banda utilizado en este sistema para registrar potenciales ABR y MLR, junto con valores sugeridos de resistencias y condensadores que implementan las etapas de filtrado paso alto y paso bajo. Los filtros analógicos introducen una distorsión de fase en la señal registrada que debe ser ajustada por software. Esta distorsión

AER	Ancho de banda	Filtro paso alto				Filtro paso bajo			
		R1-H	R2-H	C1-H	C2-H	R1-L	R2-L	C1-L	C2-L
ABR	[150 - 3500] Hz	33 k Ω	33 k Ω	47 nF	22 nF	6.8 k Ω	6.8 k Ω	4.7 nF	10 nF
MLR	[0.5 - 3500] Hz	1 M Ω	1 M Ω	470 nF	470 nF	6.8 k Ω	6.8 k Ω	4.7 nF	10 nF

Tabla 3.1: Ancho de banda característico para señales ABR y MLR, junto con valores sugeridos de resistencias y condensadores que implementan las etapas de filtrado paso alto y paso bajo.

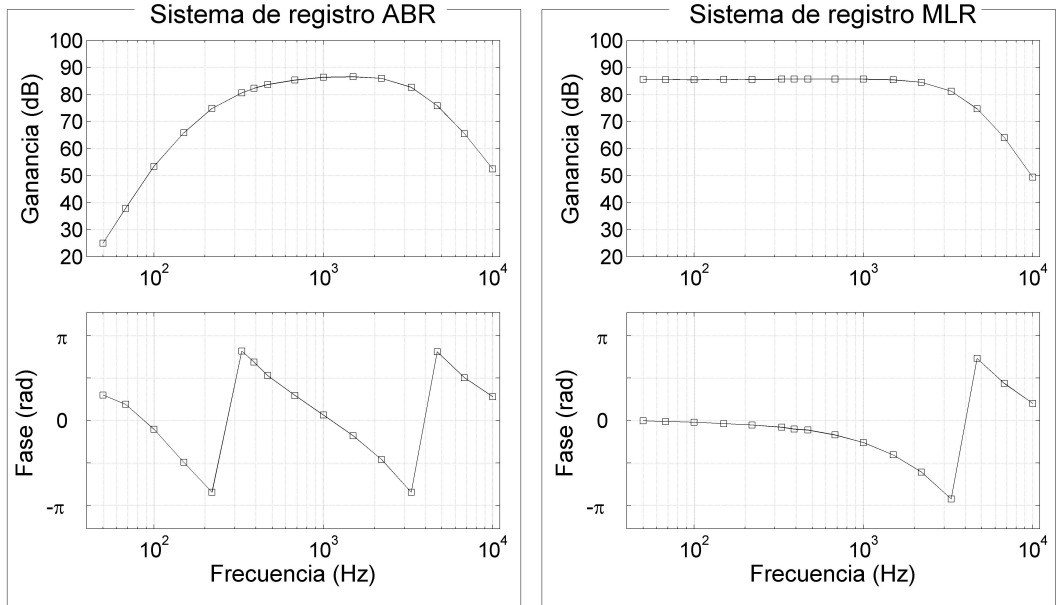


Figura 3.5: Diagrama de Bode del amplificador para la configuración de registro de ABR y MLR.

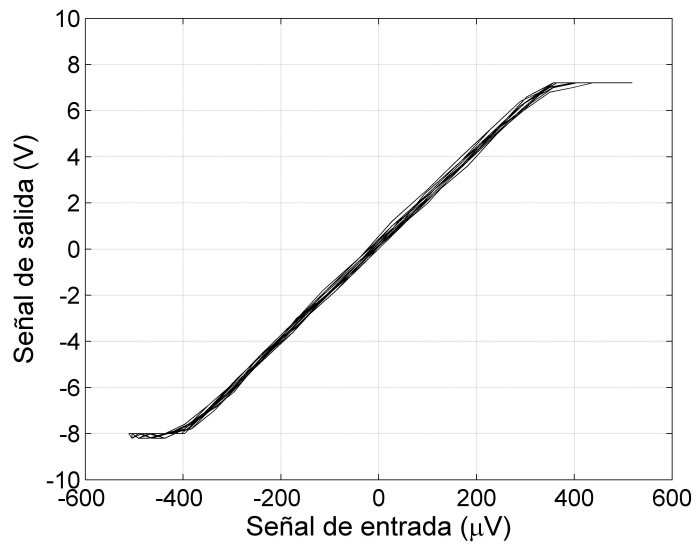


Figura 3.6: Señal de entrada vs señal de salida del amplificador en configuración de registro de ABR.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

de fase da lugar a un retardo de grupo de $560 \mu s$ para señales ABR y de $80 \mu s$ para señales MLR.

La etapa de amplificación proporciona la ganancia necesaria para que la tarjeta AD/DA pueda registrar el electroencefalograma. El circuito de tierra activa está diseñado para reducir el voltaje en modo común de la señal registrada, como por ejemplo, el voltaje en modo común inducido en el sujeto por el campo eléctrico generado por la red eléctrica. Este voltaje en modo común es amplificado, invertido e insertado de nuevo en el sujeto por el circuito de tierra activa, reduciendo por tanto de forma significativa el voltaje en modo común en el sujeto.

La figura 3.5 muestra el diagrama de Bode del amplificador implementado para registrar señales ABR y MLR. La ganancia del amplificador alcanza el valor $G_A = 20\,000$ (86 dB) en la banda de paso, con una pendiente de 24 dB/Oct. La figura 3.6 representa un análisis de linealidad para el amplificador en configuración de registro de señales ABR. Esta figura muestra la tensión de salida en función de una señal de entrada sinusoidal introducida en el amplificador y su correspondiente señal de salida. La amplitud de la señal de entrada se fijó para obtener en la salida una señal ligeramente saturada. La frecuencia de la señal sinusoidal de entrada fue fijada en 1087 Hz para obtener en la salida una señal sin distorsión de fase. Este análisis muestra que el comportamiento del amplificador es especialmente lineal en el rango de entrada $[-0.3 \text{ } 0.3]$ mV, una situación bastante común considerando que el EEG registrado no suele superar los $10 \mu V$.

La seguridad del sujeto está garantizada, por un lado, por la constitución del sistema basada en baterías, que previene de cualquier choque eléctrico derivado de la red eléctrica; y por otra, por la resistencia de $1 \text{ M}\Omega$ que conecta el electrodo de tierra activa con el sujeto. Esta resistencia limita la corriente introducida al sujeto a $9 \mu A$, cumpliendo los requerimientos de seguridad electrónica marcados por el estándar internacional IEC 60601-1 [IEC60601-1, 2012].

Las figuras 3.7, 3.8, 3.9 y 3.10 muestran, respectivamente, fotografías de las pistas del circuito electrónico, del circuito con sus componentes electrónicos soldados y del aspecto interior y exterior de la unidad de amplificación.

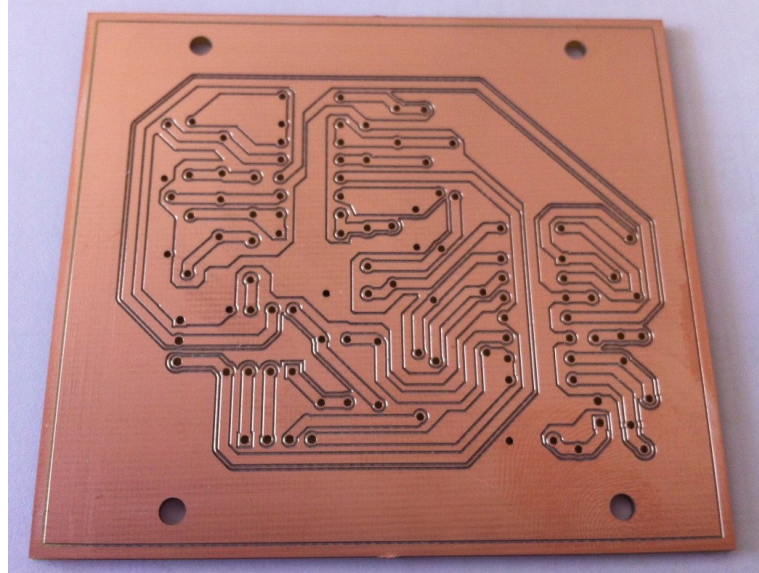


Figura 3.7: Fotografía de las pistas del circuito impresas sobre una placa de baquelita.

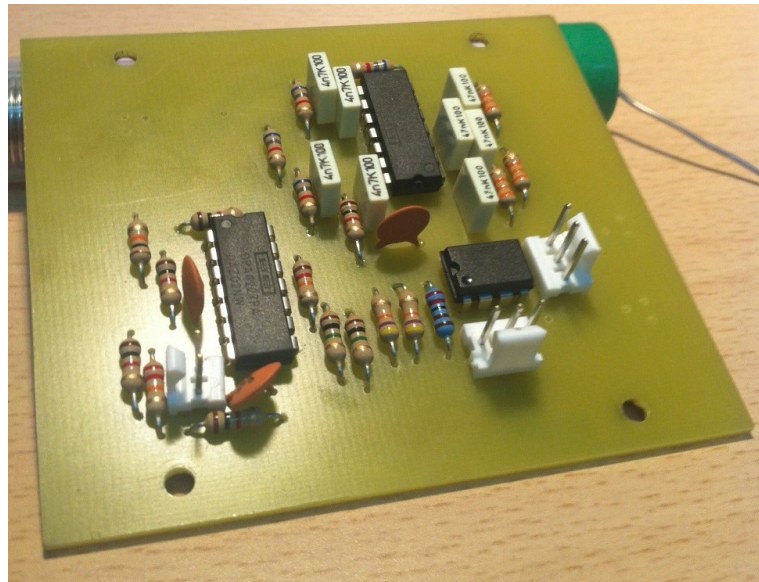


Figura 3.8: Fotografía del circuito con los componentes electrónicos soldados.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

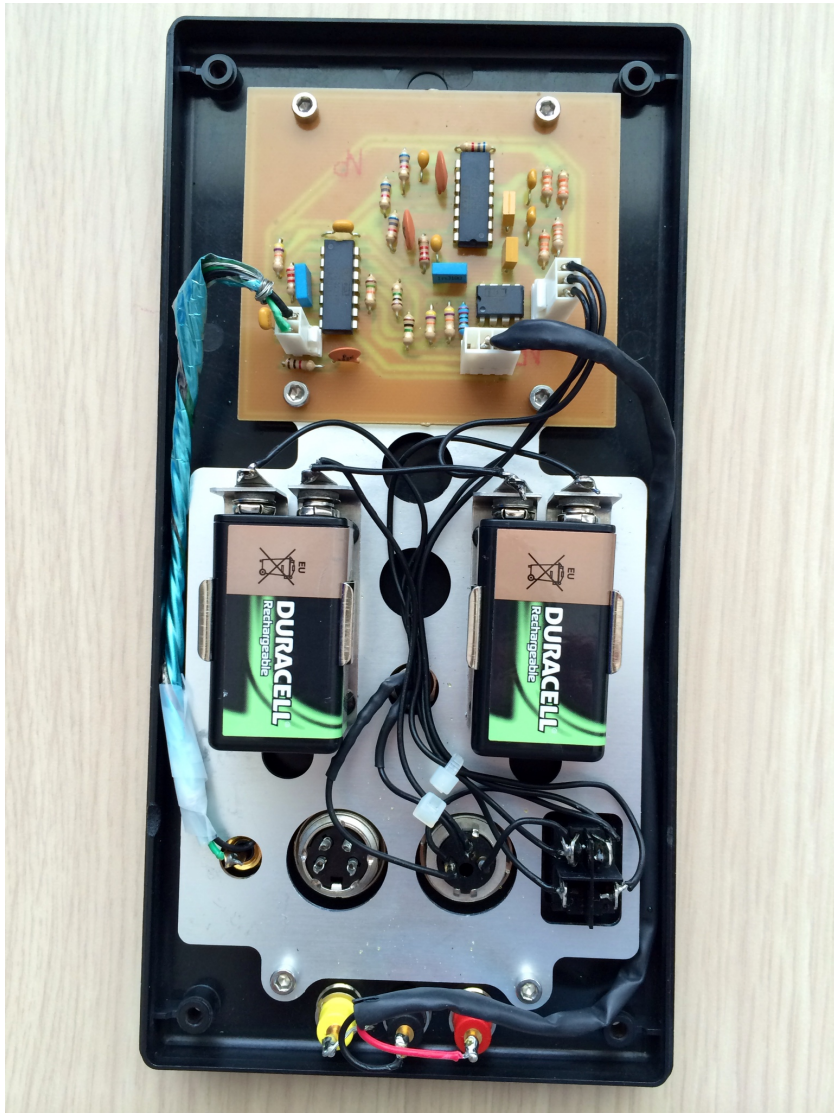


Figura 3.9: Fotografía del interior de la unidad de amplificación.



Figura 3.10: Fotografía del exterior de la unidad de amplificación.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

3.3.2. Comparación del amplificador diseñado con el amplificador comercial BMA-200

El rendimiento del amplificador diseñado (prototipo) ha sido comparado con el del amplificador comercial BMA-200 (CWE, Inc., Ardmore, PA). Esta comparación se ha llevado a cabo mediante dos experimentos. En el primer experimento se realiza un análisis del nivel de ruido de ambos amplificadores. En el segundo experimento se comparan señales ABR reales registradas con los dos amplificadores. La figura 3.11 muestra una imagen del proceso de análisis del rendimiento del amplificador BMA-200.

El análisis del nivel de ruido de ambos amplificadores se ha realizado implementando las configuraciones que muestra la figura 3.12. Con un ordenador portátil, a través de una tarjeta de sonido externa, se han grabado 700 milisegundos de ruido generado por una resistencia de 4.7 k Ω amplificado por el bioamplificador BMA-200 y por el prototipo. Las figuras 3.13 y 3.14 muestran el



Figura 3.11: Imagen del proceso de análisis del rendimiento del amplificador BMA-200.

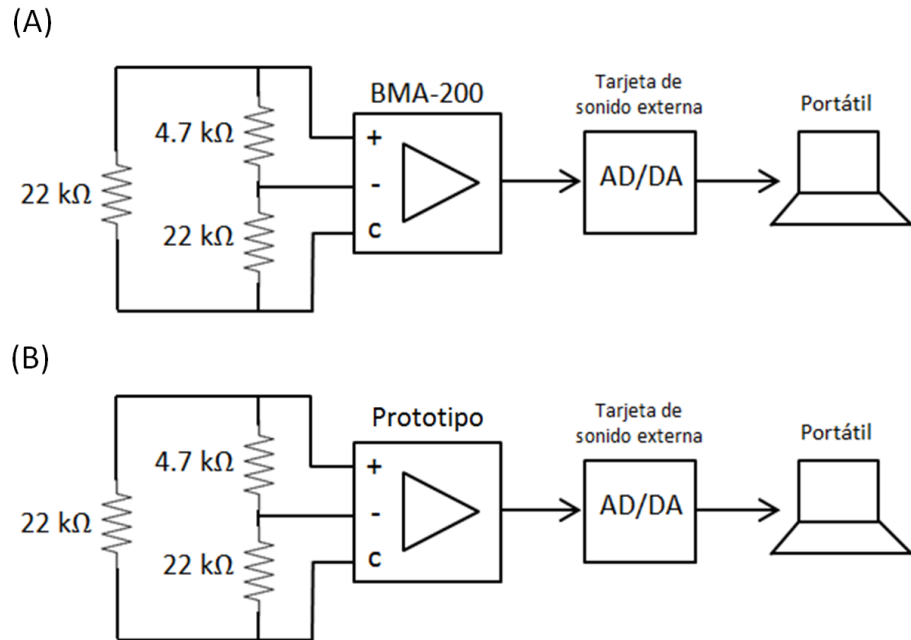


Figura 3.12: Configuración para el test de análisis de ruido para el amplificador BMA-200 (A) y para el prototipo (B).

análisis de estas señales en los dominios del tiempo y de la frecuencia. El nivel de ruido medido sobre la configuración BMA-200 es de $1.36 \mu V_{RMS}$, y sobre la configuración del prototipo es de $0.85 \mu V_{RMS}$, lo cual supone una diferencia de unos 4.1 dB del prototipo diseñado frente al amplificador comercial.

La potencia de ruido disminuye en un factor \sqrt{N} conforme se promedian N segmentos de ruido (ver sección 2.3.7). Es decir, al promediar 100 segmentos de ruido, la potencia de ruido disminuirá en un factor 10. Este hecho puede observarse en la figura 3.15, donde se observa que ambas curvas se ajustan al mismo patrón de comportamiento, con una diferencia entre ambos amplificadores de un factor 1.8 en cuanto al nivel de ruido medido en μV_{RMS} (5 dB). Este hecho se traduce en que para conseguir con el bioamplificador BMA-200 una potencia de ruido equivalente a la que se obtendría con el prototipo desarrollado se necesitaría promediar unas tres veces más respuestas. En el campo de los potenciales evocados, con el dispositivo BMA-200 que disponemos se necesitaría

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

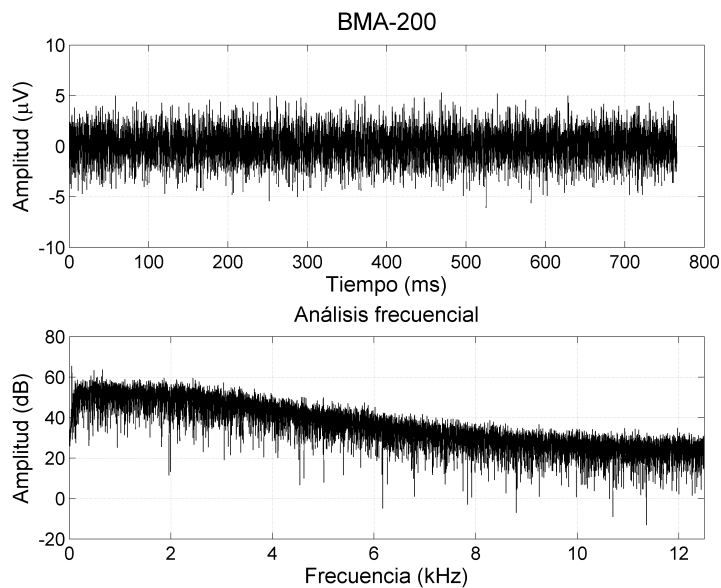


Figura 3.13: Representación temporal y frecuencial del ruido generado por una resistencia de $4.7\text{ k}\Omega$ amplificado por BMA-200.

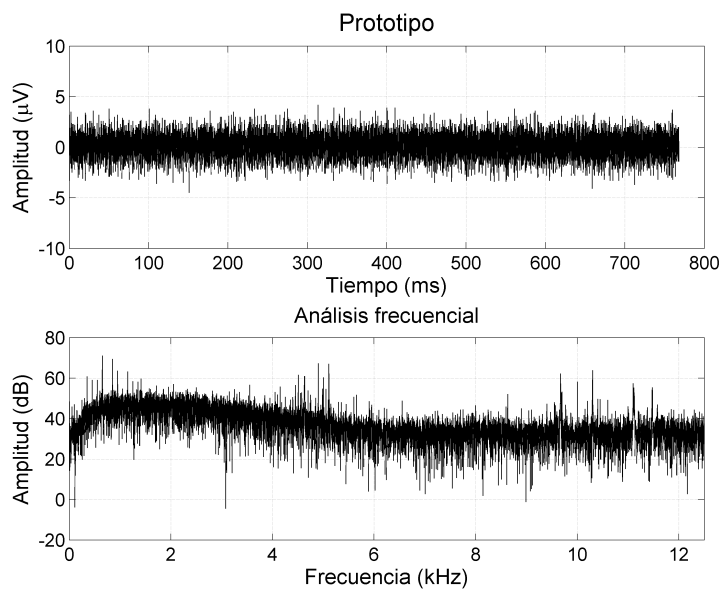


Figura 3.14: Representación temporal y frecuencial del ruido generado por una resistencia de $4.7\text{ k}\Omega$ amplificado por el prototipo.

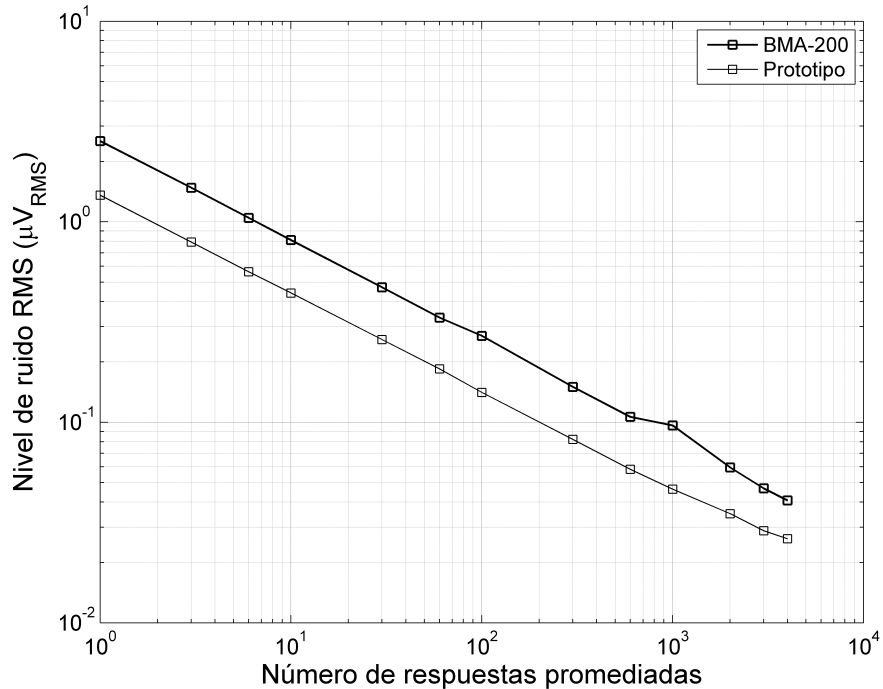


Figura 3.15: Fondo de ruido en función del número de segmentos de ruido promediados para ambos amplificadores.

realizar un test de tres minutos de duración para conseguir resultados equivalentes a los obtenidos en una prueba convencional de un minuto de duración.

En el segundo experimento, la comparación del rendimiento de los dos amplificadores se ha realizado registrando señales ABR reales a un número diferente de promedios. Las figuras 3.16 y 3.17 muestran registros ABR obtenidos, respectivamente, con el prototipo y con el BMA-200, utilizando el promedio de 100, 250, 500, 1000, 2500 y 5000 respuestas. En la figura 3.16 se observa que las principales ondas pueden identificarse con facilidad a partir de 500 promedios. En la figura 3.17 se observa que las principales ondas comienzan a identificarse a partir de 1000 respuestas promediadas. Tras el promedio de 5000 respuestas, los registros ABR obtenidos con el prototipo y con el BMA-200 son de alta calidad, pudiéndose identificar claramente las ondas I, III y V.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

Prototipo

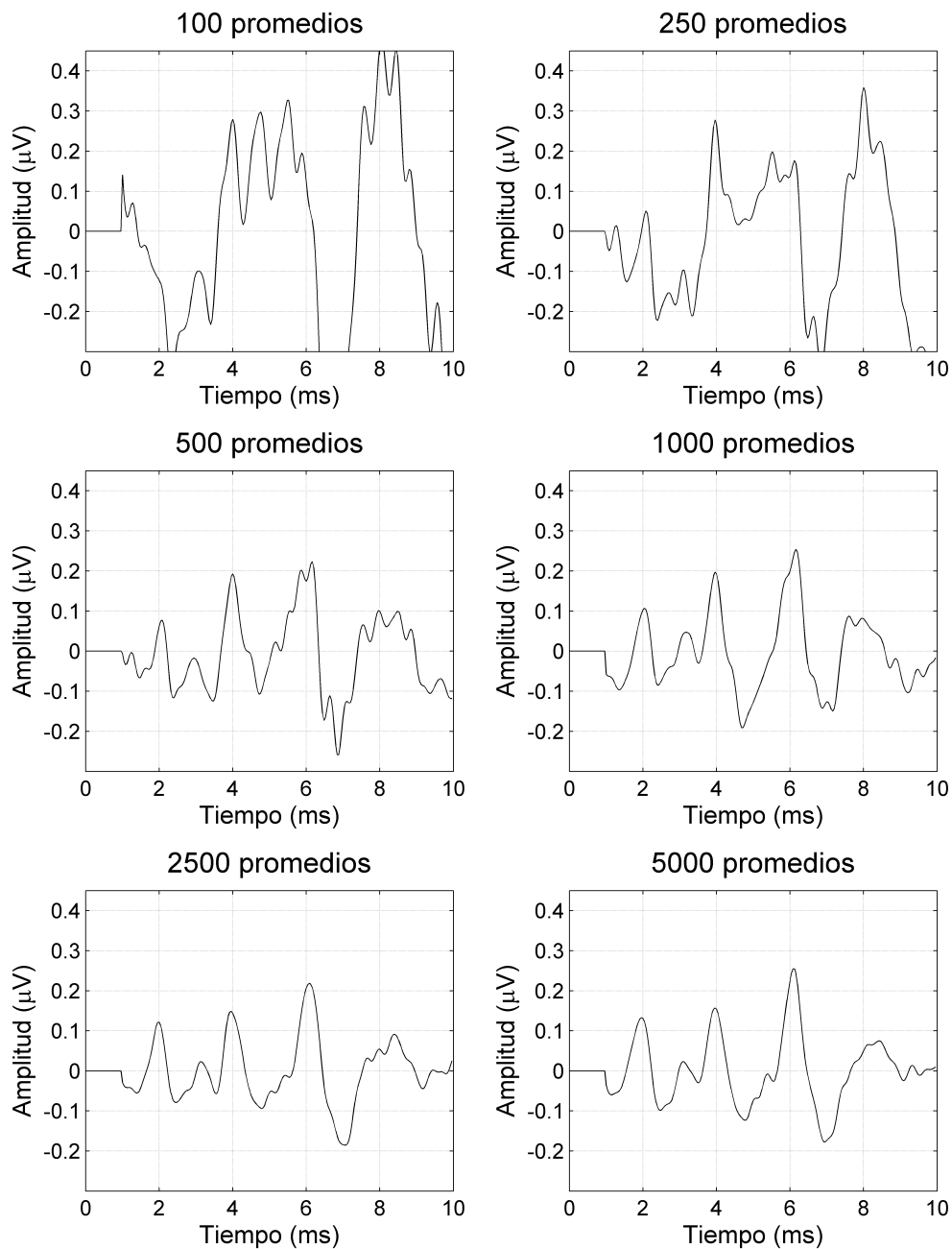


Figura 3.16: Señales ABR obtenidas con un número diferente de promedios registrados con el prototipo.

BMA-200

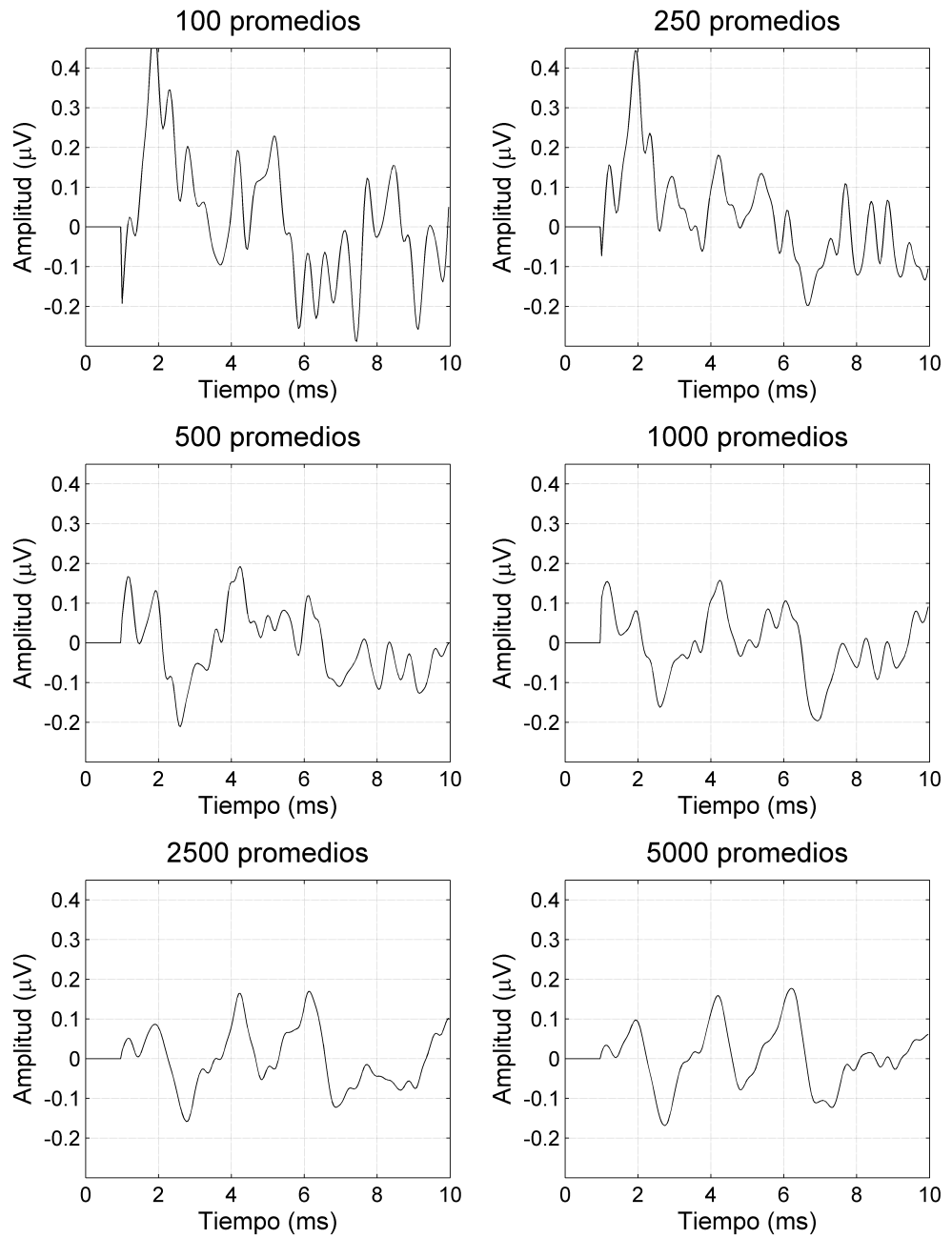


Figura 3.17: Señales ABR obtenidas con un número diferente de promedios registrados con el BMA-200.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

3.4. Sistema de registro para señales ABR y MLR

3.4.1. Diseño y evaluación

En esta sección se presenta la descripción de un sistema de adquisición de bajo coste que permite el registro de señales ABR y MLR de manera flexible. Este sistema está basado en la arquitectura presentada en la sección 3.2. Este sistema de adquisición ha sido de gran utilidad para llevar a cabo la parte experimental del resto de las actividades de investigación de esta tesis doctoral. La figura 3.18 muestra una fotografía de los módulos hardware que implementan el sistema de registro de potenciales evocados auditivos.

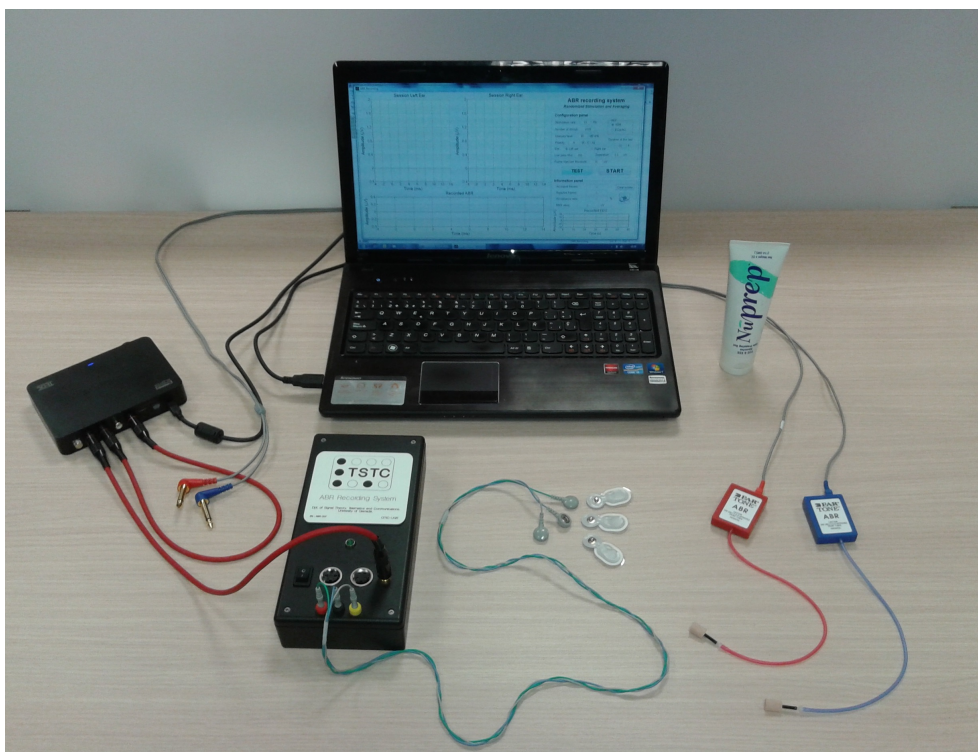


Figura 3.18: Fotografía de los módulos hardware del sistema de registro de señales ABR y MLR (derecha).

En este sistema, la conversión AD/DA se ha realizado mediante la tarjeta de sonido Sound Blaster X-Fi HD (Creative Technology Ltd., Jurong East, Singapur). El transductor utilizado ha sido el auricular de inserción Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL). La amplificación de la señal de estimulación por un amplificador de audio no ha sido necesaria por ser el nivel de estimulación inferior a 80 dB nHL. Los electrodos utilizados han sido los electrodos desechables Ambu Neuroline 720 (Ambu Ltd., Cambridgeshire, Reino Unido). El amplificador utilizado ha sido el desarrollado en esta, cuyas características están presentadas en detalle en la sección 3.3 de esta memoria. La generación de la secuencia de estimulación y el procesamiento digital de los registros se ha realizado mediante una serie de algoritmos programados en Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, MA) sobre un ordenador portátil, alimentado por batería.

La tabla 3.2 presenta una estimación del coste de los elementos que componen el sistema de registro de potenciales evocados auditivos. Esta tabla se ha construido considerando la lista de precios de un proveedor internacional de material electrónico conocido. El material electrónico de esta tabla incluye elementos semiconductores (resistencias, condensadores, etc.), circuitos integrados, conectores, conmutadores, cable, placa PCB, caja, baterías y soportes de batería. Esta tabla muestra que el coste aproximado de los elementos y materiales que componen este prototipo (sin incluir el computador) es de alrededor de 950 \$.

El rendimiento de este sistema se ha evaluado mediante tres experimentos con señales ABR y MLR reales y sintetizadas artificialmente. El experimento 1 consistió en la simulación del registro de señales ABR y MLR en un marco de laboratorio para evaluar la capacidad del sistema desarrollado en el registro de respuestas

Elemento	Coste aproximado
Material electrónico	200 \$
Electrodos y pasta electrolítica	200 \$
Auriculares de inserción Etymotic ER-3A	500 \$
Tarjeta de sonido externa AD/DA	50 \$
TOTAL	950 \$

Tabla 3.2: Coste estimado de los elementos que componen el sistema de registro de potenciales evocados auditivos.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

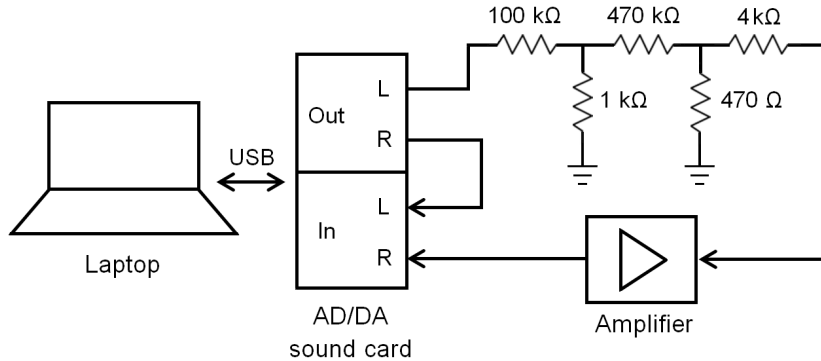


Figura 3.19: Elementos involucrados en el proceso de registro de un pseudopotencial.

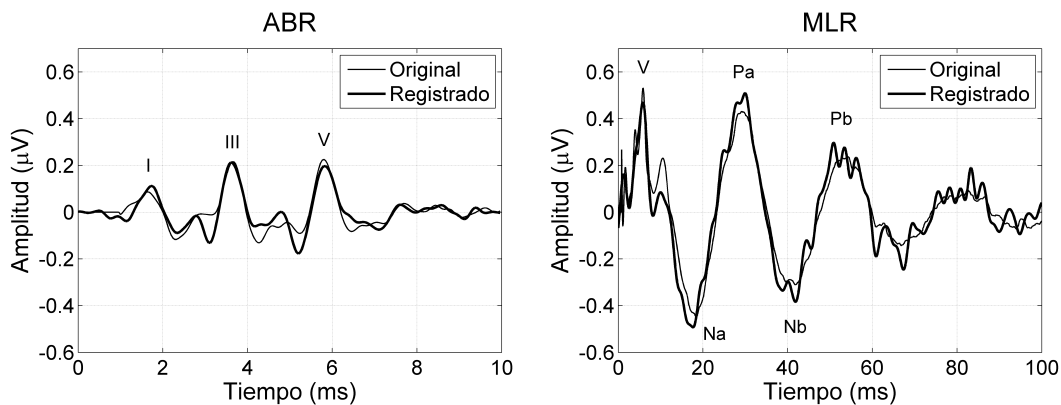


Figura 3.20: Registro de señales de baja amplitud sintetizadas artificialmente con una morfología similar a señales ABR y MLR (pseudopotenciales).

evocadas auditivas. En este experimento: se sintetizó una señal compuesta por 10 000 respuestas ABR y MLR reales de alta calidad (pseudopotenciales), presentados a una tasa de 33 Hz para ABR y a 3.3 Hz para MLR; se fijó su nivel de amplitud a $0.2 \mu V$ en la señal de ABR y a $0.5 \mu V$ en la señal de MLR mediante un divisor de tensión; y finalmente, el tren de pseudopotenciales de baja amplitud fue amplificado, registrado por el ADC, y procesado digitalmente aplicando la técnica de promediado. La figura 3.19 esquematiza la configuración de registro de los pseudopotenciales. Los pseudopotenciales utilizados en este estudio fueron obtenidos con el promedio de 10 000 respuestas auditivas cuyos estímulos fueron

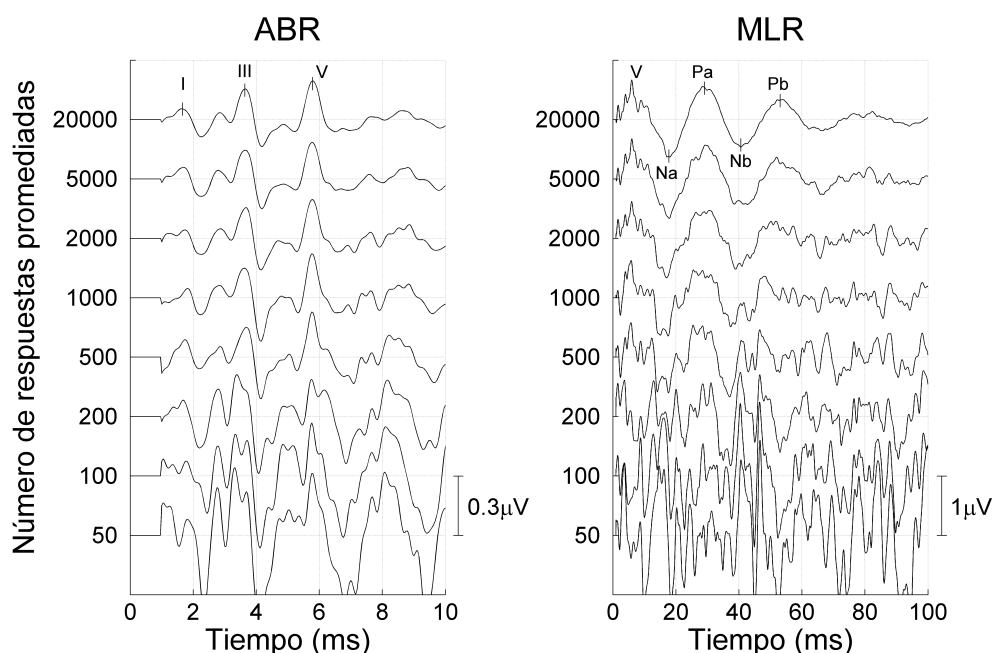


Figura 3.21: Influencia del número de respuestas auditivas promediadas en la calidad de las señales ABR y MLR registradas.

presentados a una tasa de 33 Hz para señales ABR y 3.3 Hz para señales MLR, a un nivel de intensidad de 70 dB. La figura 3.20 muestra los pseudopotenciales ABR y MLR originales y registrados. Las componentes más importantes de estas señales están señaladas en la figura. Esta figura muestra que el sistema de registro de respuestas evocadas auditivas que implementa una configuración de la arquitectura de registro presentada en la sección 3.2 puede ser utilizado para registrar señales con una morfología y amplitud similares a señales ABR y MLR, puesto que sus principales componentes pueden ser identificadas, permanecen en la misma latencia y presentan una morfología similar.

El experimento 2 analiza el efecto de la reducción de ruido mediante el promedio de respuestas. La figura 3.21 muestra señales ABR y MLR obtenidas con un número diferente de respuestas promediadas sobre un sujeto normoyente (#S1: varón, 28 años). La estimulación utilizada en estos experimentos fueron clics presentados a 70 dB nHL a una tasa de estimulación convencional de 33 Hz para ABR y de 8 Hz para MLR. Esta figura muestra que la calidad de ambos re-

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

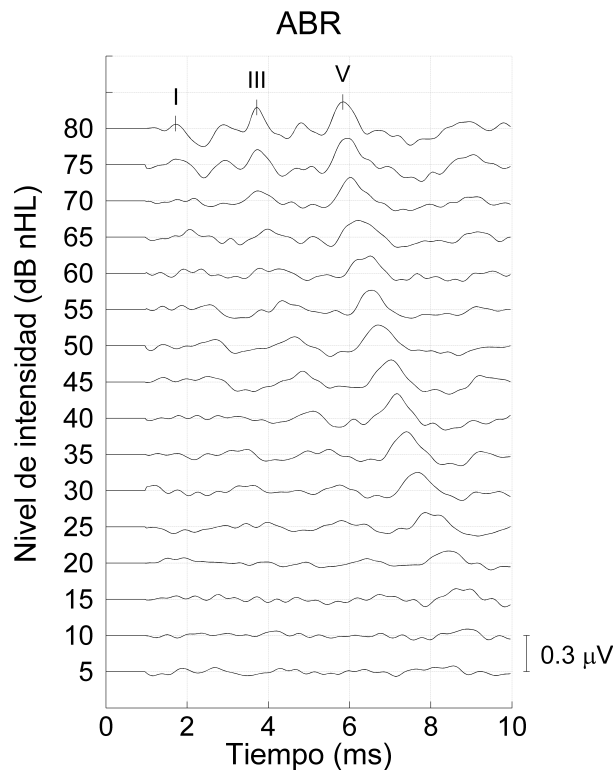


Figura 3.22: Señales ABR obtenidas en un sujeto a diferentes intensidades de estimulación.

gistros aumenta conforme incrementa el número de respuestas promediadas. Las principales componentes de estas señales empiezan a poder identificarse a partir del promedio de 500 respuestas. Los registros obtenidos con 20 000 respuestas promediadas son de una gran calidad, pero requieren un tiempo extenso de registro, especialmente para señales MLR. Un número de 2000 respuestas puede ser apropiado para lograr un compromiso entre tiempo de registro y calidad de los registros. No obstante, el registro de AER con un número elevado de respuestas promediadas puede ser interesante en algunas aplicaciones, como en el estudio de la adaptación neuronal, que requiere el análisis de AERs de alta calidad y no impone restricciones importantes sobre el tiempo de registro [Valderrama *et al.*, 2014e].

El experimento 3 evalúa la influencia del nivel de estimulación en la morfología de señales ABR. La figura 3.22 muestra registros ABR obtenidos a intensidades

de estimulación desde 5 a 80 dB nHL, en pasos de 5 dB, registrados sobre el sujeto #S1. Cada respuesta se ha obtenido promediando 4000 respuestas auditivas evocadas con estímulos presentados a una tasa de 33 Hz utilizando la técnica convencional. Este experimento muestra que la amplitud de las ondas decrece conforme la intensidad de estimulación disminuye. La onda V permanece como la componente más robusta, que en este experimento puede identificarse de forma clara hasta 15 dB nHL. Estos resultados concuerdan con resultados publicados en estudios previos [Hecox & Galambos, 1974; Jewett & Williston, 1971]. La figura 3.23 muestra señales ABR registrados en un conjunto de 8 sujetos adultos normoyentes, de ambos sexos, y de edades comprendidas entre los 23 y los 33 años, obtenidos a las intensidades de estimulación 10, 30, 50 y 70 dB nHL. Esta figura refleja una gran variabilidad inter-sujeto en la morfología de las respuestas, lo cual concuerda con otros trabajos [Stockard *et al.*, 1979]. La tabla 3.3 presenta un análisis de latencias de las ondas III, V y de la latencia interpico III-V de los registros ABR presentados en la figura 3.23. La onda V puede identificarse fácilmente a 70, 50 y 30 dB nHL, pero en algunos sujetos, la onda III no puede identificarse a bajas intensidades. La desviación estándar del análisis de latencias presentado en la tabla 3.3 muestra que la dispersión entre sujetos en cuanto a la latencia es pequeña. Los valores promedio de la misma tabla indican que las latencias aumentan conforme la intensidad de estimulación disminuye. La influencia que la intensidad de estimulación tiene sobre las latencias de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral se ha analizado mediante un test de hipótesis estadística. Las latencias de las ondas III, V, y la latencia interpico III-V medidos en registros obtenidos a 70 dB nHL han sido tomados como referencia. El nivel de significancia se fijó en $\alpha = 0,05$, de acuerdo con muchas aplicaciones bioestadísticas [Altman, 1997]. Los valores de p mostrados en la tabla 3.3 indican que la intensidad de estimulación es un factor condicionante que influencia la latencia de las ondas III y V. Por otro lado, no hemos encontrado evidencias estadísticamente significativas de que la intensidad de estimulación afecte a la latencia interpico III-V. Estos resultados concuerdan con resultados publicados por otros autores en estudios previos [Rosenhamer *et al.*, 1978; Starr & Achor, 1975].

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

Intensidad (dB nHL)	Lat III (ms)			Lat V (ms)			Lat III-V (ms)		
	70	50	30	70	50	30	70	50	30
Sujeto 1	3.88	4.16	4.88	5.76	6.12	6.88	1.88	1.96	2.00
Sujeto 2	4.00	-	-	6.04	6.24	7.00	2.04	-	-
Sujeto 3	4.04	4.50	4.88	5.96	6.20	6.76	1.92	1.70	1.88
Sujeto 4	4.04	4.68	5.32	6.20	6.48	7.30	2.16	1.80	1.98
Sujeto 5	3.90	4.06	4.76	5.88	6.12	6.72	1.98	2.06	1.96
Sujeto 6	4.08	4.28	5.12	6.00	6.20	7.00	1.92	1.92	1.88
Sujeto 7	3.88	4.28	5.12	5.98	6.20	7.06	2.10	1.92	1.94
Sujeto 8	3.68	3.96	-	5.64	5.92	7.16	1.96	1.96	-
Media	3.94	4.27	5.01	5.93	6.18	6.98	1.99	1.90	1.94
Desviación estándar	0.13	0.25	0.20	0.17	0.16	0.19	0.09	0.12	0.05
p	-	0.0053	$5 \cdot 10^{-8}$	-	0.083	$2 \cdot 10^{-8}$	-	0.12	0.23

Tabla 3.3: Media, desviación estándar, y valor de p de las latencias de las ondas III, V y III-V realizado sobre registros ABR de 8 sujetos presentados en la figura 3.23.

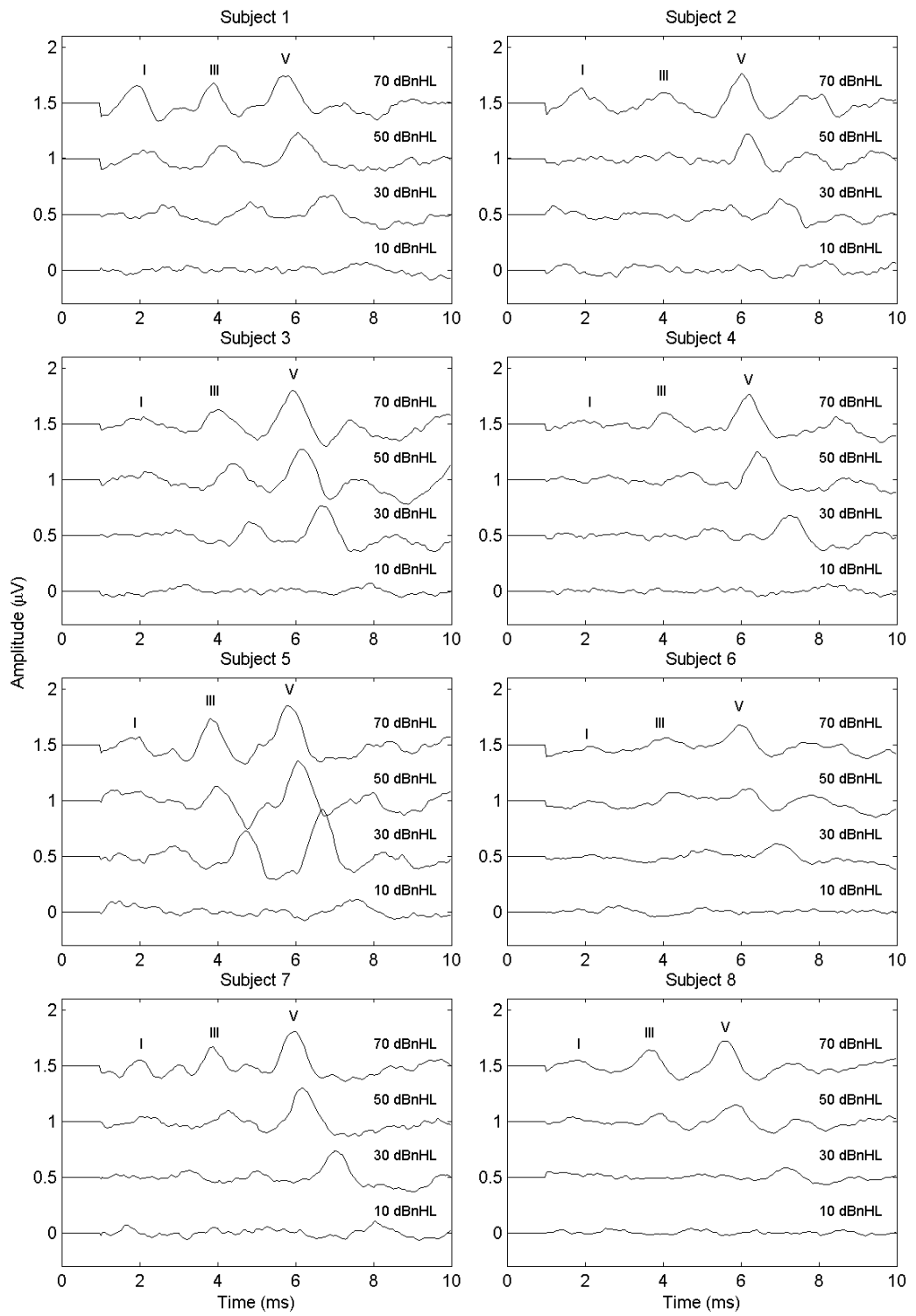


Figura 3.23: Señales ABR obtenidas en un conjunto de 8 sujetos a diferentes intensidades de estimulación.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

3.4.2. Comparación del sistema desarrollado con un sistema de registro comercial de uso clínico

El rendimiento del sistema de registro desarrollado ha sido evaluado mediante la comparación de registros ABR obtenidos sobre un conjunto de 30 sujetos utilizando el sistema de registro desarrollado en esta sección (Prototipo) y el sistema de registro comercial de uso clínico GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN). Este estudio clínico ha contemplado el registro de señales ABR en bebés, niños y adultos, incluyendo sujetos de ambos sexos y con perfiles normo-oyentes y de riesgo de pérdida auditiva. La edad de los sujetos explorados en este estudio clínico varía entre los 6 meses y los 45 años. La tabla 3.4 muestra la edad y sexo de cada sujeto analizado en este estudio. La estimulación del sistema auditivo se llevó a cabo mediante 2000 clics monofásicos en polaridad de rarefacción, presentados a una tasa de 33 Hz utilizando la técnica de estimulación convencional (ISI fijo). La duración de registro de cada señal ABR fue por tanto de unos 60 segundos. En cada sujeto explorado, se registraron señales ABR a distintos niveles de intensidad, generalmente entre 30 y 60 dB nHL, en pasos de 10 dB. En algunos sujetos también se exploraron señales ABR a intensidades superiores. El EEG registrado fue filtrado de forma digital (Butterworth de orden 4, [100 - 3500] Hz), y se evitó el procesamiento de respuestas cuyos valores extremos superasen el umbral de $\pm 50\mu V$. El procedimiento de registro de estos experimentos fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario San Cecilio y por el Comité de Ética de Investigación Humana de la Universidad de Granada (Número de referencia 826014263-14263-4-9). A modo de ejemplo, las figuras 3.24, 3.25, 3.26, 3.27 y 3.28 muestran, respectivamente, señales ABR de los sujetos 1, 2, 3, 4 y 5 de este estudio. Las señales ABR de todos los sujetos explorados pueden encontrarse en el apéndice C. El análisis de estas figuras indica que las señales ABR obtenidas con el prototipo y el sistema comercial GSI Audera son de una calidad comparable.

Sujeto	Sexo	Edad	Sujeto	Sexo	Edad	Sujeto	Sexo	Edad
#S1	M	28 años	#S11	F	20 meses	#S21	M	33 años
#S2	F	23 años	#S12	M	3 años	#S22	M	45 años
#S3	M	16 meses	#S13	M	15 meses	#S23	F	21 años
#S4	M	21 años	#S14	F	19 meses	#S24	F	22 años
#S5	F	24 años	#S15	F	19 meses	#S25	M	14 meses
#S6	F	33 años	#S16	M	16 meses	#S26	F	29 años
#S7	M	36 años	#S17	M	36 años	#S27	F	25 años
#S8	M	32 años	#S18	F	21 meses	#S28	M	6 meses
#S9	M	15 meses	#S19	F	13 meses	#S29	M	8 meses
#S10	M	17 meses	#S20	F	22 años	#S30	F	6 meses

Tabla 3.4: Edad y sexo de los sujetos analizados en un estudio clínico realizado por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema de registro comercial de uso clínico GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN).

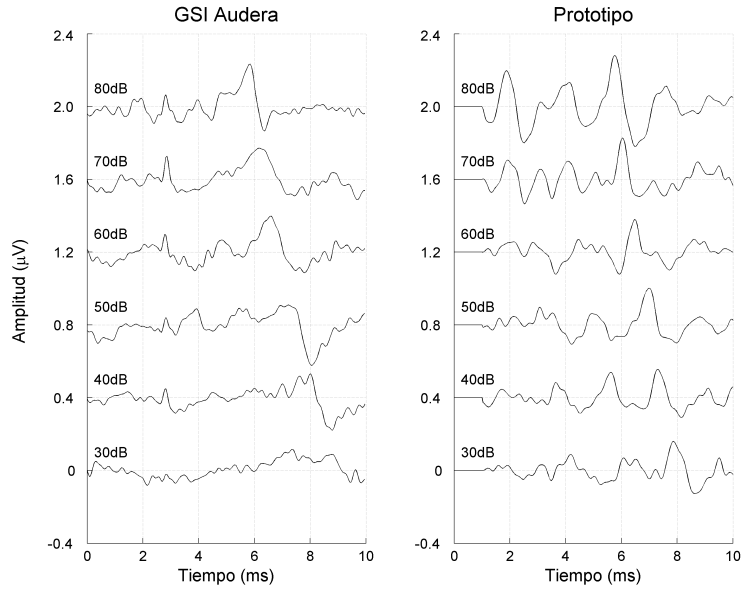


Figura 3.24: Señales ABR del sujeto 1 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

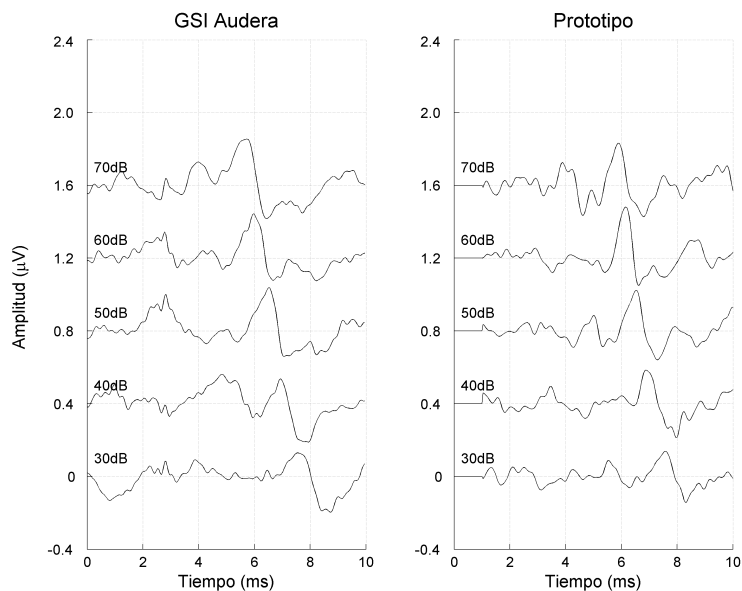


Figura 3.25: Señales ABR del sujeto 2 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

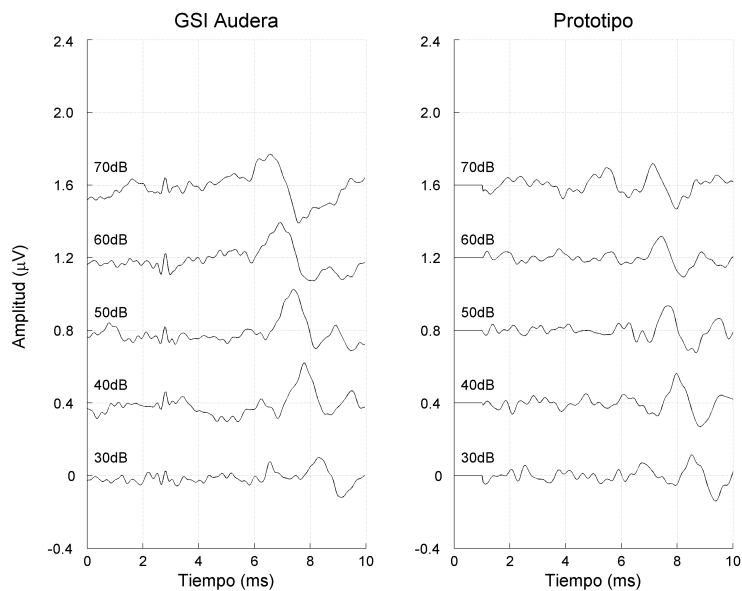


Figura 3.26: Señales ABR del sujeto 3 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

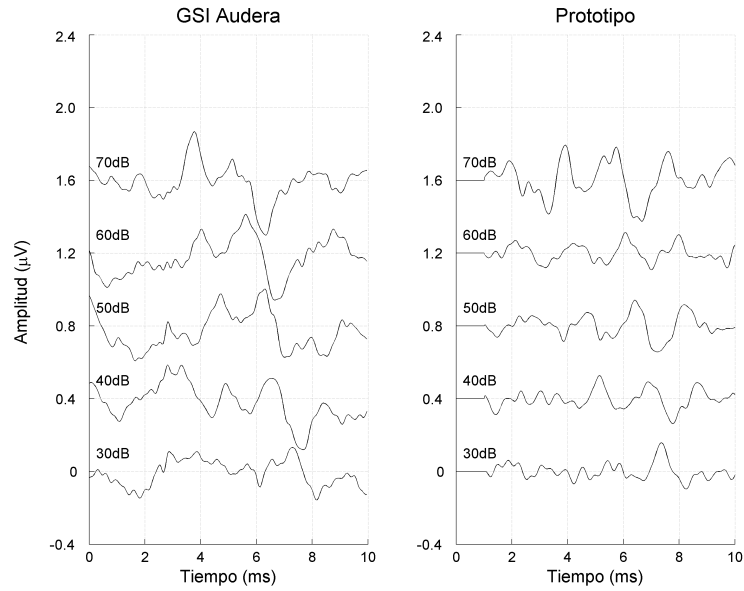


Figura 3.27: Señales ABR del sujeto 4 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

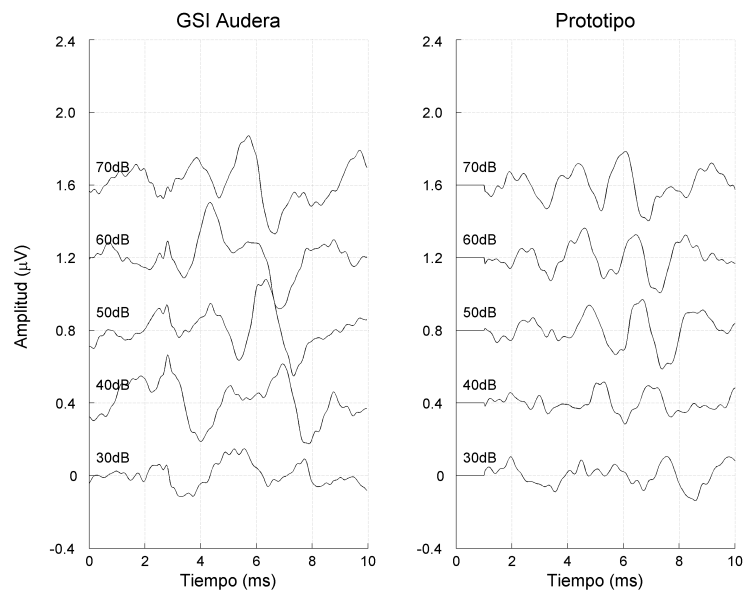


Figura 3.28: Señales ABR del sujeto 5 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

3.5. Enfoque educacional

El sistema de registro de respuestas evocadas auditivas abierto, flexible y de bajo coste desarrollado en esta tesis puede ser de utilidad con fines educativos para estudiantes de audiología y estudiantes de perfil técnico con un enfoque hacia aplicaciones biomédicas. La actividad a desarrollar por los estudiantes consiste en la implementación, caracterización, evaluación del rendimiento, y aplicación de un sistema de registro de potenciales evocados auditivos. La realización de esta actividad requiere una formación básica en los campos de audiología, electrónica, teoría de la señal y programación. En caso de ser necesario, los estudiantes podrían tener una revisión sobre estas materias previa a la realización de esta actividad. Esta actividad encaja perfectamente en los últimos años de las titulaciones de ingeniería electrónica, ingeniería informática, ingeniería biomédica, e ingeniería de telecomunicación. Esta actividad podría también encajar en algunos másteres específicos como los de bioingeniería, sistemas multimedia, neurociencia, instrumentación biomédica, y estudios de otorrinolaringología. La realización de esta actividad ayudará a los estudiantes a reforzar competencias y habilidades específicas dependiendo de su campo de estudio. Debido al carácter multidisciplinar de esta actividad, podría resultar interesante involucrar a estudiantes de distintas titulaciones para realizar determinadas tareas específicas.

Los estudiantes de ingeniería electrónica se encargarán (a) de la implementación de un amplificador instrumental de elevada ganancia y bajo nivel de ruido, (b) de la calibración del sistema, y (c) de la caracterización del amplificador en términos de su comportamiento en frecuencia, linealidad, consumo, densidad espectral y potencia de ruido en función de la impedancia de la fuente. Estas actividades les ayudarán a mejorar su habilidad en el campo de la instrumentación biomédica, aprenderán a evaluar el rendimiento de un sistema lineal a través de su caracterización electrónica, comprenderán la importancia de las impedancias de entrada y de salida de los módulos electrónicos y la relevancia de un tratamiento adecuado del ruido. Además, los estudiantes de ingeniería electrónica se familiarizarán con técnicas avanzadas de procesamiento de señal y con el proceso de registro de señales biológicas.

Las actividades de los estudiantes de ingeniería de telecomunicación realizarán (a) la adquisición de señales, (b) la configuración de los parámetros del proceso de conversión AD/DA realizado por una tarjeta de sonido, tales como la frecuencia de muestreo o el número de bits de cuantización, (c) la estimación de la calidad de las respuestas evocadas auditivas en términos de SNR, (d) el filtrado digital del electroencefalograma, (e) el promediado de las respuestas auditivas y (f) el uso de técnicas avanzadas de rechazo de artefacto. Estos estudiantes también interactuarán con la electrónica del sistema y serán conscientes de que su trabajo contribuye al desarrollo de una aplicación biomédica.

Los estudiantes de ingeniería informática realizarán la programación de las rutinas de procesamiento digital de la señal necesarias para registrar respuestas evocadas auditivas diseñadas por los estudiantes de ingeniería de telecomunicación. Durante la realización de estas tareas, los estudiantes mejorarán su nivel de programación, aprendiendo funciones nuevas que podrán ser de utilidad en otras disciplinas. Además, los estudiantes de ingeniería informática diseñarán y programarán una interfaz gráfica de usuario, con la que doctores de medicina y otros usuarios de perfil no-técnico dispondrían de una plataforma sencilla y amigable para el registro de AER. El desarrollo de estas tareas hará que los estudiantes de ingeniería informática sean más conscientes de la relevancia de la electrónica y el procesamiento de señal en una aplicación con un propósito clínico.

El principal rol de los estudiantes de audiología es el registro y el análisis de las respuestas evocadas auditivas registradas con el sistema de adquisición. Esta actividad servirá a los estudiantes para adquirir una mayor comprensión del proceso de audición. Los estudiantes de audiología aprenderán la influencia que factores como la intensidad o la tasa de estimulación tiene sobre las amplitudes y las latencias de las ondas de los AER. Estos estudiantes estarán involucrados en la formulación de test de hipótesis estadísticos para proponer conclusiones biológicas y dar una interpretación fisiológica de los resultados. Esta actividad ayudará a los estudiantes a incrementar su experiencia con test estadísticos para alcanzar conclusiones con un grado de confianza conocido. Además, esta actividad ayudará a los estudiantes a comprender el proceso de registro de AER con detalle y ser más conscientes de (a) la importancia de la electrónica, (b) la importancia de una correcta colocación de los electrodos para reducir la impedancia de salida

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

de la fuente, (c) el gran abanico de posibilidades y nuevas funcionalidades que el procesamiento digital de señales puede ofrecer, y (d) la importancia de una interfaz de usuario sencilla e intuitiva.

La evaluación del sistema es también una tarea con un alto contenido educativo. Puede realizarse no sólo con el registro de respuestas evocadas auditivas sobre un sujeto, sino también simulando el registro de una señal digital sintetizada con una morfología similar a una AER (pseudopotencial). El registro con éxito de un pseudopotencial de baja amplitud es una actividad exigente. Esta actividad no requiere la colocación de electrodos y proporciona un alto grado de libertad: (a) la morfología del pseudopotencial puede ser sintetizado de forma digital, (b) la amplitud del pseudopotencial puede ser controlada por el nivel de salida de la señal y por el divisor de tensión, (c) se puede añadir ruido adicional, bien incrementando la impedancia de salida del divisor de tensión, o por medios digitales, donde puede además controlarse la densidad de potencia espectral del ruido, y (d) otros parámetros como la frecuencia de muestreo, el número de bits de cuantización y el número de respuestas consideradas en la promediación también pueden ser controlados.

La metodología pedagógica que se propone para conseguir los objetivos de esta actividad se basa en el aprendizaje experimental. Esta estrategia didáctica está basada en la adquisición de conocimiento basándose directamente en la experiencia [Kolb, 1984]. Las actividades basadas en un aprendizaje experimental desarrollan un mejor conocimiento de la materia, ayudan a retener el conocimiento adquirido, y ayudan a mejorar habilidades cognitivas [Woods *et al.*, 2000]. La misión del profesorado es ayudar a los estudiantes a organizar sus ideas, planificar los objetivos, ayudar a los estudiantes a resolver problemas técnicos específicos y evaluar sus resultados y su grado de motivación. Esta metodología de aprendizaje puede favorecer la creación de una atmósfera educacional que anime a los estudiantes a estar involucrados en esta actividad docente.

Evaluación del enfoque educacional propuesto

La evaluación del enfoque educacional propuesto se ha realizado mediante una actividad de laboratorio en el marco del Máster en Tecnologías Multimedia de la

Universidad de Granada (España). Este máster imparte educación en las materias de procesamiento digital de señales de audio y vídeo, audiolología, el desarrollo de interfaces hombre-máquina, etc. Los estudiantes matriculados en este máster generalmente presentan un perfil técnico con titulaciones de ingeniería electrónica, ingeniería informática e ingeniería de telecomunicación. La sesión de laboratorio tuvo lugar después de 12 horas lectivas sobre audiolología, en las que los estudiantes aprendieron temas de anatomía y fisionomía del sistema auditivo, el proceso de registro de otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, el uso de estas señales para propósitos clínicos como la determinación del umbral de audición, etc.

El propósito de esta actividad de laboratorio fue la de involucrar a los estudiantes en una sesión de registro de señales ABR y ayudarles a consolidar los conceptos más importantes estudiados en las horas lectivas. El laboratorio consistió en la realización de 4 actividades. La actividad 1 fue una pequeña introducción en la que se presentaron los elementos del sistema de registro de respuestas auditivas y se analizaron las distintas fuentes de ruido que usualmente afectan al registro de estas señales. La actividad 2 consistió en la colocación de los electrodos en la cabeza de un sujeto y la conexión de los elementos hardware del sistema de registro: ordenador, tarjeta de sonido AD/DA externa, auriculares y amplificador. La actividad 3 consistió en el registro de las respuestas auditivas asociadas a 2000 estímulos acústicos y la presentación de registros ABR obtenidos a un número diferente de respuestas promediadas: 50, 100, 200, 500, 1000, 1500 y 2000. En la actividad 4 se realizó el registro de potenciales ABR a los niveles de estimulación 10, 30, 50 y 70 dB nHL. Nueve estudiantes participaron en esta práctica de laboratorio.

Los estudiantes realizaron un test al principio y al final de la sesión de laboratorio con una doble intencionalidad: por un lado, se evaluó el contenido aprendido por los estudiantes en las horas lectivas, y por otro lado, la realización de un test al principio de la sesión preparó a los estudiantes para el tipo de contenido que recibirían más tarde en la sesión de laboratorio, lo que les ayudó a concentrar su atención en los contenidos más importantes e incrementó su motivación y su interés. Las preguntas que se realizaron en el *test de conocimiento* se muestran en la tabla 3.5. La figura 3.29 muestra el porcentaje de respuestas contestadas

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

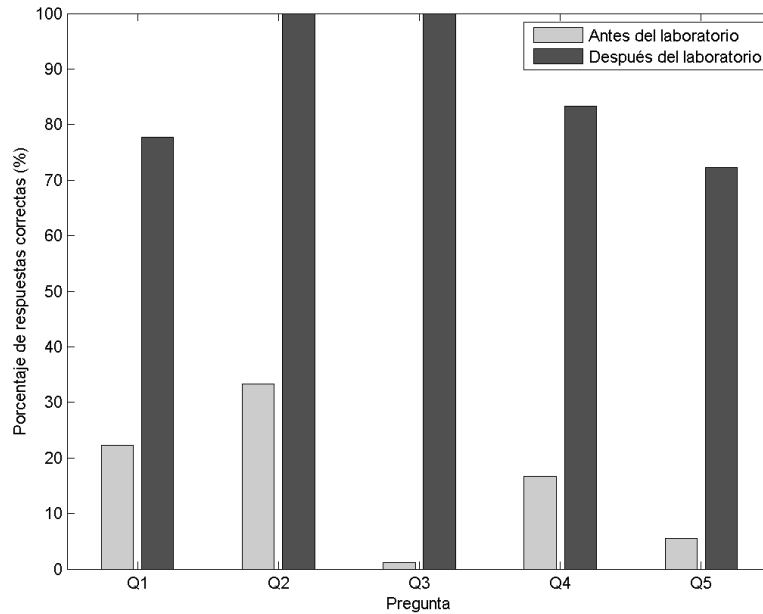


Figura 3.29: Resultados del test de conocimiento antes y después de la sesión de laboratorio. Esta figura muestra que el porcentaje de preguntas contestadas de forma correcta incrementa después de la sesión de laboratorio.

de forma correcta a las preguntas del test de conocimiento antes y después de la sesión de laboratorio. Las preguntas parcialmente contestadas contaron la mitad del valor del de una respuesta correcta. La figura 3.29 muestra que los estudiantes han contestado de forma correcta más preguntas después de la realización de

Tag	Question
Q1	¿Cuáles son los principales elementos involucrados en un sistema de registro de ABR estándar?
Q2	¿Cuál es la forma correcta de colocación de los electrodos para registrar señales ABR?
Q3	¿Cuál es la metodología utilizada para reducir los efectos de artefactos no sincronizados con el estímulo?
Q4	¿Qué tipos de artefacto generalmente afectan al registro de señales ABR?
Q5	¿Cuál es la influencia de la intensidad de estimulación en la amplitud y latencia de las ondas de los ABR?

Tabla 3.5: Preguntas del test de conocimiento.

las actividades de laboratorio. Todas las preguntas del test de conocimiento han sido correctamente contestadas por más del 70% de los estudiantes en el test de conocimiento realizado al final de la sesión de laboratorio.

Finalmente, a los estudiantes se les pidió que completaran una encuesta de satisfacción para evaluar la eficiencia de este laboratorio. Esta evaluación se realizó midiendo el grado de aceptación de los alumnos con una serie de declaraciones. Estas declaraciones y los resultados de la encuesta de satisfacción están presentados en la tabla 3.6. Una evaluación de 1 corresponde con “estoy

Declaración	Evaluación	
	Media	Desv. Est.
Este laboratorio me ha ayudado a comprender el funcionamiento general de un sistema de registro de ABR estándar.	4.6	0.5
Gracias a este laboratorio, he aprendido la colocación correcta de los electrodos en la cabeza para registrar señales ABR.	4.7	0.7
Este laboratorio me ha ayudado a comprender los diferentes tipos de artefacto involucrados en el registro de potenciales evocados, así como los métodos de procesamiento de digital de señal utilizados para reducir sus efectos.	4.0	0.7
He asimilado la forma en la que el número de respuestas biológicas promediadas afecta en la consecución de un registro ABR de calidad.	4.3	0.7
Este laboratorio me ha ayudado a asimilar el efecto que tiene la intensidad de estimulación sobre las ondas de los potenciales evocados auditivos.	4.3	0.7
En general, los contenidos de este laboratorio se han presentado de forma adecuada y sistemática.	4.1	0.6
El nivel de dificultad del laboratorio ha sido el adecuado.	3.9	0.9
Este laboratorio ha sido interesante.	4.6	0.5
Ha aumentado mi motivación e interés por la asignatura gracias a este laboratorio.	3.5	0.5
Recomendaría este laboratorio a otros estudiantes de audiología y bioingeniería.	4.4	0.7
Considero que los conceptos afianzados en este laboratorio son de utilidad para otros estudiantes de audiología y bioingeniería.	4.3	0.5

Tabla 3.6: Resultados de la encuesta de satisfacción. Las columnas de evaluación representan la media y la desviación estándar del grado de aceptación por parte de los estudiantes con cada una de las declaraciones. El nivel 1 corresponde con “estoy totalmente en desacuerdo”, y el nivel 5 corresponde con “estoy totalmente de acuerdo”.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

totalmente en desacuerdo”, y una evaluación de 5 corresponde con “estoy totalmente de acuerdo”. La columna “evaluación” en la tabla 3.6 muestra la media y la desviación estándar de la evaluación de los estudiantes. En términos generales, la tabla 3.6 muestra indicios de que el laboratorio tuvo un alto nivel de aceptación por los estudiantes. Esta tabla también muestra que los estudiantes piensan que la sesión de laboratorio fue útil para ayudarlos a comprender conceptos importantes estudiados en las horas lectivas, que el laboratorio fue interesante y que ellos recomendarían esta sesión a otros estudiantes de audiología y bioingeniería. A los estudiantes también se les pidió su opinión personal sobre el laboratorio, dando respuestas como: “los ejercicios prácticos favorecen una mejor comprensión de la teoría”, “mi participación en este laboratorio me ayudó a comprender y retener mejor las cosas explicadas en clase”, o “este laboratorio facilita la comprensión de modelos teóricos estudiados en clase”.

3.6. Discusión

En esta sección se ha presentado la descripción detallada de una arquitectura modular de registro de respuestas evocadas auditivas. La constitución de esta arquitectura mediante módulos independientes permite la comparación de distintas implementaciones de un mismo módulo. Por ejemplo, esta arquitectura puede servir para evaluar el rendimiento de los auriculares de inserción Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL) frente a otros auriculares estándar comparando AERs registrados con una configuración modular en la que el único módulo que varíe sea el módulo M8 (transductor). Por otro lado, la constitución modular de esta arquitectura aporta una gran flexibilidad en el registro de AER, lo cual resulta de interés en muchas aplicaciones de investigación. Prácticamente todos los parámetros involucrados en el proceso de registro de AER pueden ser definidos y controlados. Por ejemplo, esta arquitectura permite el control de parámetros como la naturaleza, duración y polaridad de la estimulación, el número de respuestas promediadas, el nivel y la tasa de estimulación. La plataforma software de esta arquitectura permite la implementación de técnicas de estimulación/registro avanzadas, tales como RSA y QSD para el registro de AER a altas tasas de estimulación; el filtrado digital para incrementar

la calidad de los registros; y el uso de técnicas de rechazo de artefacto. Además, el registro del electroencefalograma puede ser de interés para implementar determinados métodos de procesamiento digital de señal *offline*. Todos estos parámetros y métodos pueden ser implementados por cualquier lenguaje de programación, lo cual da al usuario un amplio abanico de posibilidades.

El módulo de amplificación del electroencefalograma registrado por los electrodos es necesario en el registro de AER. Este módulo puede implementarse mediante diferentes amplificadores comerciales, tales como el *isolated pre-amplifier CED 1902* (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, United Kingdom), el *optical bioamplifier Opti-Amp USB* (Intelligent Hearing Systems, Miami, FL), o el *portable bioamplifier BMA-200* (CWE, Inc., Ardmore, PA). En esta tesis doctoral se ha diseñado e implementado un módulo de amplificación de elevada ganancia y bajo nivel de ruido. La sección 3.3 presenta una descripción detallada de las características del amplificador diseñado, el esquema del circuito electrónico, la caracterización eléctrica de su comportamiento mediante un diagrama de Bode y un estudio de la linealidad, y una comparación del rendimiento del amplificador diseñado con el bioamplificador comercial BMA-200. Los resultados obtenidos en este estudio indican que el rendimiento del amplificador diseñado (prototipo) en cuanto al nivel de ruido y al registro de señales ABR es ligeramente superior al del amplificador comercial BMA-200. Además, el coste de fabricación del amplificador diseñado en esta tesis es considerablemente inferior al precio de adquisición de la mayoría de los amplificadores comerciales, generalmente de varios miles de dólares. El coste de los elementos semiconductores, circuitos integrados, conectores, tarjeta PCB, caja externa, baterías y portabaterías es inferior a 200 \$, tomando como referencia la lista de precios de un conocido proveedor electrónico.

La arquitectura descrita en la sección 3.2 puede implementarse mediante sistemas de registro constituidos por distintas configuraciones modulares. La sección 3.4.1 presenta la descripción de un sistema basado en la arquitectura modular que permite el registro de señales ABR y MLR. La configuración modular de este sistema incluye la tarjeta de sonido externa Sound Blaster X-Fi HD (Creative Technology Ltd., Jurong East, Singapore) como conversor AD/DA, los auriculares de inserción Etymotic ER-3A (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village,

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

IL), electrodos desechables Ambu Neuroline 720 (Ambu Ltd., Cambridgeshire, United Kingdom), el amplificador descrito en la sección 3.3, y módulos software que definen la naturaleza de la estimulación y el procesamiento de las respuestas auditivas implementados en Matlab. El precio aproximado de los elementos que componen el sistema (sin incluir el computador) es de 950 \$.

El sistema de registro de AER implementado ha sido evaluado mediante una serie de experimentos que incluyen (a) el registro de señales ABR y MLR artificialmente sintetizadas (pseudopotenciales); (b) el registro de señales ABR y MLR reales de diferente calidad obtenidas con un número diferente de respuestas promediadas; (c) el análisis de la influencia del nivel de estimulación en la morfología de señales ABR obtenidas sobre 1 sujeto haciendo un barrido de intensidades desde 5 a 80 dB nHL, en pasos de 5 dB, y sobre un conjunto de 8 sujetos haciendo un barrido desde 10 a 70 dB nHL, en pasos de 20 dB; y (d) mediante un estudio clínico con 30 sujetos normoyentes y sujetos con perfiles de riesgo de pérdida auditiva, comparando señales ABR obtenidas a diferentes niveles de intensidad con el sistema de registro desarrollado y con el sistema comercial de uso clínico GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN). Además, la arquitectura descrita se ha utilizado con éxito en numerosos estudios realizados en el marco de esta tesis doctoral. Por ejemplo, diferentes sistemas basados en la arquitectura descrita se han implementado: (a) para desarrollar las técnicas *randomized stimulation and averaging* (RSA) e *iterative-RSA* (I-RSA), que permiten el registro de respuestas evocadas auditivas a altas tasas de estimulación [Alvarez *et al.*, 2010; Valderrama *et al.*, 2012a, 2013b,c, 2014c], (b) para realizar un estudio sobre los mecanismos rápidos y lentos de adaptación neuronal en humanos mediante el análisis de la morfología de señales ABR obtenidas con la técnica de separación de respuestas [Valderrama *et al.*, 2012b, 2014e], (c) para desarrollar y evaluar diferentes enfoques de técnicas de evaluación automática de la calidad y detección de respuesta [Morales *et al.*, 2014; Valderrama *et al.*, 2013a,d, 2014d], y (d) para realizar un análisis de la efectividad de las altas tasas de estimulación para reducir el tiempo de duración de registro de respuestas evocadas auditivas [Valderrama *et al.*, 2012c, 2014a]. El análisis de los resultados de los experimentos presentados en la sección 3.3, junto con los resultados obtenidos en los estudios previos mencionados indican que la arquitectura de registro de AER desarrollada

en esta tesis proporciona un grado de flexibilidad que resulta de interés en muchas aplicaciones de investigación [Valderrama *et al.*, 2011, 2014b,f].

La naturaleza modular, flexible, y de bajo coste del sistema de registro de AER descrito no sólo es apropiada para propósitos de investigación, sino que también puede ser de interés como herramienta didáctica con fines educativos. La sección 3.5 propone el desarrollo, caracterización, evaluación y aplicación de determinadas partes de un sistema de registro de potenciales evocados auditivos basado en la arquitectura propuesta que pueden resultar de gran utilidad educativa en ciertas titulaciones técnicas con perfil enfocado a la biomedicina, tales como ingeniería electrónica, ingeniería de telecomunicación, ingeniería informática, y estudios de audiología. El desarrollo de las actividades del laboratorio propuesto en la sección 3.5 presenta numerosas ventajas educativas. El modelo pedagógico propuesto es el aprendizaje experimental, en el que los estudiantes aprenden directamente de su experiencia. Este enfoque pretende una mejor comprensión y una mayor retención de conceptos adquiridos. Una sesión del laboratorio propuesto tuvo lugar en el marco del Máster en Tecnologías Multimedia de la Universidad de Granada (España). En esta sesión de laboratorio se realizaron una serie de actividades, que de acuerdo con la autoevaluación realizada por los estudiantes, les ayudaron a comprender, asimilar y consolidar conceptos teóricos impartidos en las horas lectivas.

3. SISTEMA DE REGISTRO DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS

Capítulo 4

Técnicas de estimulación y procesamiento basadas en estimulación aleatorizada

4.1. Introducción

La técnica convencional (CONV) para el registro de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR: *auditory brainstem response*) consiste en la promediación de un número elevado de respuestas auditivas cuyos estímulos correspondientes están presentados de forma periódica, esto es, con un intervalo entre estímulos (ISI: *inter-stimulus interval*) constante. Esta técnica tiene la importante limitación de que el ISI debe ser mayor que la ventana de promediación para evitar la contaminación del registro por las respuestas adyacentes [Kjaer, 1980; Zollner *et al.*, 1976]. Por tanto, la técnica CONV no puede ser utilizada para registrar señales ABR a tasas superiores a 100 Hz ni señales MLR a tasas superiores a 10 Hz, considerando ventanas de promediación estándar de 10 ms para ABR y 100 ms para MLR.

El registro de AEPs a altas tasas de estimulación (mayores a 80 Hz en ABR y 8 Hz en MLR) presenta una serie de ventajas, tal y como han reportado distintos autores. Por un lado, el uso de altas tasas de estimulación permite un estudio detallado del fenómeno de adaptación neuronal [Burkard *et al.*, 1990; Lasky, 1997;

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

Valderrama *et al.*, 2014e]. Por otro lado, Leung *et al.* [1998] afirma que el uso de altas tasas de estimulación puede ayudar a mejorar la precisión en la estimación del umbral de audición de un sujeto. Además, se han encontrado evidencias de que las altas tasas de estimulación podrían ser de utilidad para detectar ciertas patologías en una edad temprana [Don *et al.*, 1977; Jiang *et al.*, 2000; Stockard *et al.*, 1978; Thornton *et al.*, 2006; Yagi & Kaga, 1979]. Finalmente, Thornton & Slaven [1993], Leung *et al.* [1998] y Bell *et al.* [2001, 2002] argumentan que la presentación de estímulos con un ISI reducido podría reducir el tiempo de registro necesario, puesto que se podrían registrar un determinado número de respuestas auditivas en menos tiempo, lo cual podría resultar de interés en determinadas situaciones tales como en el registro a niños y otros sujetos no cooperativos [Bell *et al.*, 2001; Burkard *et al.*, 1990]. Sin embargo, la adaptación neuronal produce cambios en la morfología de las respuestas, produciendo un deterioro de su SNR, por lo que si las altas tasas de estimulación pueden utilizarse para reducir el tiempo de registro de AEPs es todavía un tema de controversia [Burkard & Don, 2007].

Existen varias técnicas que permiten el registro de ABR a altas tasas de estimulación, rompiendo con la limitación impuesta por la técnica CONV. Estas técnicas estiman la respuesta biológica mediante el uso de secuencias de estimulación pseudoaleatorias, que se repiten de forma periódica. El *jitter* de una secuencia de estimulación es una medida que indica la magnitud de dispersión de los ISI con respecto a la presentación periódica de los mismos. Estas técnicas de estimulación/registro recuperan la componente lineal e invariante en el tiempo (LTI: *linear and time invariant*), ignorando las desviaciones del comportamiento no LTI. Sin embargo, conforme la tasa de estimulación aumenta, la morfología de las respuestas cambia [Bohórquez & Ozdamar, 2006]. Por tanto, el jitter de una secuencia de estimulación podría ser un parámetro crítico a considerar a la hora de asumir que cada clic evoca la misma respuesta [Jewett *et al.*, 2004]. Las técnicas más influyentes que permiten el registro de ABR a altas tasas de estimulación son *maximum length sequences* (MLS), *quasiperiodic sequence deconvolution* (QSD), *continuous loop averaging deconvolution* (CLAD), y *least-squares deconvolution* (LSD). A continuación se presenta un resumen de estas técnicas, cuyos fundamentos están descritos en detalle en la sección 2.4.

La técnica MLS fue desarrollada por [Eysholdt & Schreiner \[1982\]](#). En esta técnica, la deconvolución de respuestas solapadas se realiza utilizando ráfagas de pulsos pseudoaleatorios cuyos ISI se ajustan a secuencias de De-Bruijn. Esta técnica no sólo ha sido utilizada para el registro de ABR a altas tasas de estimulación, [[Bohórquez & Ozdamar, 2006](#); [Leung et al., 1998](#)], sino también para registrar MLR [[Lavoie et al., 2010](#)] y otoemisiones acústicas [[de Boer et al., 2007](#); [Hine et al., 2001](#); [Thornton, 1993](#)]. La técnica de estimulación basada en secuencias de Legendre (LGS) también se ajusta a las secuencias de De-Bruijn. La técnica LGS ha sido utilizada para registrar señales ABR a altas tasas de estimulación, presentando un rendimiento similar a MLS [[Burkard et al., 1990](#)]. Las principales dificultades con ambas técnicas son su alto jitter y las restricciones impuestas en las secuencias de estimulación.

El modelo QSD, desarrollado por [Jewett et al. \[2004\]](#), describe las condiciones que las secuencias de pulsos de bajo jitter deben cumplir en el dominio de la frecuencia para permitir la deconvolución de respuestas solapadas a altas tasas de estimulación. La principal dificultad de esta estrategia reside en la búsqueda de secuencias de estimulación óptimas, que usualmente requiere un gran esfuerzo computacional [[Jewett et al., 2004](#); [Wang et al., 2006](#)]. El análisis del dominio de la frecuencia descrito en el modelo QSD aportó una nueva perspectiva que ha influenciado el enfoque del resto de las técnicas.

En la técnica CLAD, desarrollada por [Ozdamar et al. \[2003a,b\]](#) y [Delgado & Ozdamar \[2004\]](#), la deconvolución de respuestas solapadas se realiza en el dominio del tiempo mediante un procedimiento de álgebra matricial. Una formulación de esta técnica en el dominio de la frecuencia se presentó más tarde por Ozdamar y Bohorquez [[Ozdamar & Bohórquez, 2006](#)]. La teoría del filtrado de Wiener puede implementarse en esta técnica para mejorar la SNR de los registros [[Wang et al., 2006](#)]. La técnica CLAD también se ha utilizado para registrar señales MLR a altas tasas de estimulación [[Bohórquez et al., 2009](#); [Millan et al., 2006](#)]. La principal ventaja de esta técnica con respecto a MLS reside en una reducción significativa de las restricciones impuestas en las secuencias de estimulación. No obstante, las secuencias en CLAD deben cumplir con 2 requisitos: la matriz de convolución, formada a partir de la secuencia de estimulación, debe ser invertible (no singular) y la densidad espectral de ruido de la secuencia de estimulación

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

debe cumplir los requisitos de reducción de ruido descritos en el modelo de QSD. De hecho, CLAD es una técnica que puede ser utilizada para implementar QSD [Jewett *et al.*, 2004].

La técnica LSD ha sido desarrollada recientemente por Bardy *et al.* [2014a]. Esta técnica permite la deconvolución de respuestas solapadas en el dominio del tiempo utilizando un enfoque basado en el error cuadrático medio. Esta técnica ha sido validada mediante el registro de potenciales evocados auditivos corticales (CAEP) simulados y reales en [Bardy *et al.*, 2014a,b]. La principal ventaja de esta técnica reside en la generación de secuencias de estimulación eficientes obtenidas mediante modelos de simulación.

En este capítulo se describen con detalle una serie de estrategias basadas en estimulación aleatorizada que permiten el registro de potenciales evocados auditivos a altas tasas de estimulación. La técnica *randomized stimulation and averaging* (RSA) consiste en el promediado de respuestas auditivas correspondientes a estímulos cuyos ISI varían de forma aleatoria conforme a una distribución de probabilidad establecida (estimulación aleatorizada). RSA incluye un proceso de blanking digital, que considera valores nulos las muestras del EEG contaminadas por artefacto de estimulación. Las principales ventajas de la técnica RSA son: (a) permite un control preciso del jitter de la secuencia de estimulación, (b) las secuencias de estimulación basadas en estimulación aleatorizada no están sujetas a restricciones en el dominio de la frecuencia, y (c) permite un procesamiento individual de cada respuesta auditiva. La técnica RSA tiene, sin embargo, algunas limitaciones. Puesto que RSA no realiza la deconvolución de respuestas solapadas, este procedimiento tiene que atenuar las interferencias producidas por las respuestas adyacentes superpuestas. Estas interferencias pueden reducirse mediante el promediado de respuestas siempre y cuando el jitter de la secuencia de estimulación sea suficientemente amplio [Valderrama *et al.*, 2012a]. Además, el blanking digital conlleva el promediado no uniforme de respuestas a lo largo de la ventana de promediación, por lo que el uso de un jitter estrecho y en RSA puede producir diferencias notables en términos de calidad entre distintos segmentos de la ventana de promediación. Por estas razones, la técnica RSA requiere el uso de secuencias de estimulación con un jitter mínimo. En este capítulo se describe, además, la técnica *iterative - randomized stimulation and averaging* (I-RSA). I-

RSA incluye la estimación y la supresión de las interferencias asociadas con las respuestas solapadas mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo. Este enfoque permite que la técnica I-RSA mantenga las ventajas de RSA, relajando significativamente la limitación de un jitter mínimo impuesto en RSA.

El rendimiento de la técnica RSA se ha comparado con el de las técnicas CONV y QSD en términos de calidad de señales ABR. La fiabilidad de esta técnica se ha evaluado mediante un análisis de la morfología, amplitudes y latencias de las principales ondas de señales ABR registradas en un conjunto de 8 sujetos a varias tasas de estimulación. La técnica I-RSA se ha validado mediante un estudio con señales ABR y MLR reales y simuladas computacionalmente obtenidas mediante las técnicas RSA e I-RSA a diferentes tasas de estimulación con distribuciones de jitter mayores, iguales, e inferiores a la duración de las componentes de las señales ABR y MLR. En este capítulo se presenta además un estudio sobre la reducción del tiempo de registro de señales ABR obtenidos a altas tasas de estimulación mediante la técnica RSA a diferentes niveles de intensidad.

Los resultados de este trabajo han sido presentados en las conferencias *XXV Unión Científica Internacional de Radio (URSI)*, Bilbao, España (15-17 de septiembre, 2010) [Alvarez *et al.*, 2010]; *Newborn Hearing Screening (NHS)*, Cernobbio (Lago Como), Italia (5-7 de junio, 2012) [Valderrama *et al.*, 2012c]; *International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG)*, Nueva Orleans (LA), Estados Unidos (9-13 de junio, 2013) [Valderrama *et al.*, 2013c]; *9th International Conference of the Saudi Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, Riyadh, Reino de Arabia Saudí (4-6 de marzo, 2014) [Valderrama *et al.*, 2014a]; y en dos artículos de investigación en la revista *Journal of the Acoustical Society of America* [Valderrama *et al.*, 2012a, 2014c] (este último actualmente en estado de revisión).

4.2. Técnicas basadas en estimulación aleatorizada

4.2.1. Randomized stimulation and averaging (RSA)

Al contrario de la técnica de estimulación CONV, en el que los estímulos están presentados con un periodo constante, mayor que la ventana de promediación (figura 4.1.A), la técnica RSA consiste en el promediado de respuestas auditivas correspondientes a una ráfaga de pulsos de estimulación cuyos ISI varían de forma aleatoria conforme a una distribución de probabilidad predefinida (estimulación aleatorizada). En el apéndice A.2 se presenta un ejemplo de rutina software implementada en Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, MA) que genera secuencias de estimulación basadas en estimulación aleatorizada utilizando una distribución uniforme de probabilidad. La técnica RSA incluye un proceso de blanking digital y promediación no-uniforme para minimizar el efecto del artefacto de estimulación en las respuestas solapadas. El proceso de blanking digital consiste en considerar valores nulos aquellas muestras del EEG contaminadas con artefacto de estimulación. La figura 4.1.B muestra una trama de una señal de estimulación aleatorizada cuyos ISI varían de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre 4 y 8 ms (ISI_{4-8}). La figura 4.1.C muestra un histograma del ISI para una secuencia ISI_{4-8} . Al aplicar la técnica RSA, se observan dos importantes diferencias con respecto a la técnica CONV: la tasa de estimulación puede ser mayor y dos o más respuestas consecutivas pueden solaparse; ambos efectos dependen de la distribución de probabilidad del ISI seleccionada.

El registro AEP se obtiene con la técnica RSA mediante un promediado no uniforme de respuestas a las que se les ha aplicado un proceso de blanking digital. A continuación, se presenta una descripción formal de la técnica RSA. Sean $y(n)$, $b(n)$ y $s(n)$ ($n = 1, \dots, N$), respectivamente, el EEG digitalizado, la señal de blanking, y la señal de sincronización (que indica con el valor 1 las muestras en las que los estímulos comienzan y 0 en el resto de las muestras). Para un EEG en el que se han presentado K estímulos, el índice de las muestras en las que cada estímulo comienza puede representarse por $m(k)$ ($k = 1, \dots, K$). Por

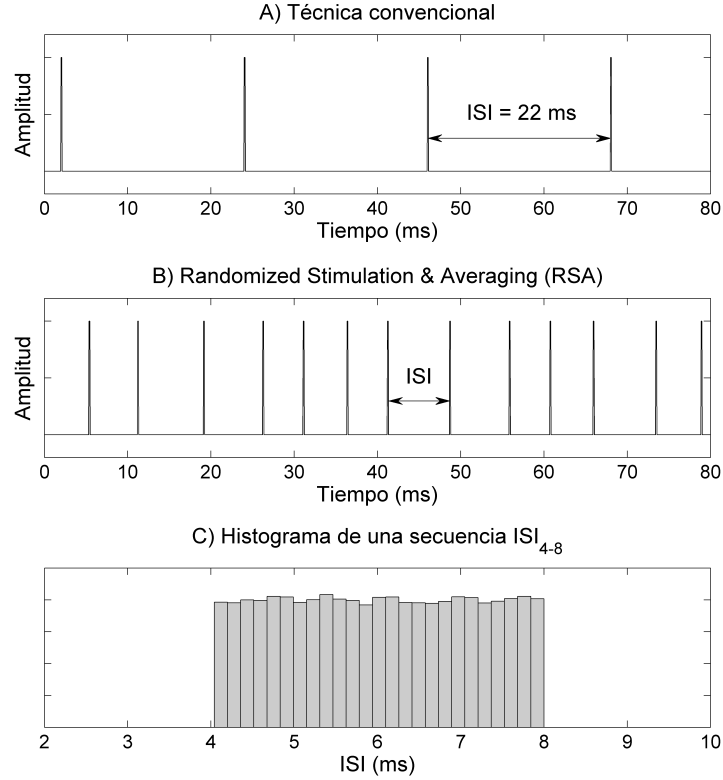


Figura 4.1: (A) Ejemplo de señal de estimulación en la técnica CONV. Los estímulos están presentados con un periodo constante de 22 ms, mayor que la ventana de promediación (10 ms). (B) Ejemplo de señal de estimulación aleatorizada con la técnica RSA con un ISI_{4-8} . En este caso, el ISI es inferior a la ventana de promediación. (C) Histograma del ISI de una secuencia de estimulación cuyos ISI se ajustan a una distribución uniforme de probabilidad entre 4 y 8 ms (ISI_{4-8}).

tanto, $s(m(k)) = 1$. La señal de blanking $b(n)$ diferencia las muestras válidas del EEG (con valor 1) de las muestras contaminadas con artefacto de estimulación (valor 0). La implementación de 1 ms de blanking es apropiada para estímulos de corta duración, por ejemplo, clics. En estos casos, el proceso de blanking digital considera valores nulos 0.2 ms antes y 0.8 ms después de cada estímulo:

$$b(n) = \begin{cases} 0 & \text{if } n \in [m(k) - 0,2ms \cdot f_s, m(k) + 0,8ms \cdot f_s], \forall k \\ 1 & \text{en otros casos} \end{cases} \quad n = 1 \dots N \quad (4.1)$$

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

El artefacto de estimulación producido por estímulos de una duración mayor requeriría el uso de una señal de blanking de mayor duración. La señal ABR $\hat{x}(j)$ es estimada en RSA mediante el promedio de las respuestas auditivas sin considerar los segmentos del EEG afectados por el artefacto de estimulación:

$$\hat{x}(j) = \frac{\sum_{k=1}^K b(m(k) + j) \cdot y(m(k) + j)}{\sum_{k=1}^K b(m(k) + j)} \quad j = 1 \dots J \quad (4.2)$$

donde J en la ecuación 4.2 y N en la ecuación 4.1 representan, respectivamente, la longitud de la ventana de promediación y el número total de muestras del EEG. El apéndice A.3 presenta una rutina software programada en Matlab que implementa la técnica RSA.

La figura 4.2 muestra un ejemplo para ilustrar el procedimiento seguido para obtener la señal ABR con la técnica RSA. Una señal ABR real (obtenida con 10 000 respuestas auditivas promediadas) fue utilizada para sintetizar artificialmente un EEG. Se generó una secuencia de estimulación ISI_{8-12} (con una distribución uniforme del jitter entre 8 y 12 ms). Las figuras 4.2.A y 4.2.B muestran, respectivamente, el principio de la señal de estimulación y la señal de sincronización $s(n)$. La señal de sincronización $s(n)$ se convolucionó con una señal ABR y se le añadió ruido blanco Gaussiano a una SNR de 13 dB, obteniendo el EEG sintetizado $y(n)$ (figura 4.2.C). La figura 4.2.D muestra el efecto del proceso de blanking digital, $y(n) \cdot b(n)$. Los segmentos del EEG con artefacto de estimulación son eliminados del promediado. Finalmente, la figura 4.2.E muestra la señal ABR $\hat{x}(j)$ obtenida con la técnica RSA. La frecuencia de muestreo en este ejemplo fue de $f_s = 25$ kHz. Aunque en los registros reales de señales ABR, la SNR del EEG suele estar por debajo de -10 dB, en este ejemplo, el EEG sintetizado ha sido contaminado con ruido de menor potencia para permitir la identificación de las respuestas auditivas sobre el EEG.

En comparación con otras técnicas basadas en deconvolución, RSA (a) permite un control preciso del jitter de la secuencia de estimulación, (b) la generación de secuencias de estimulación no está sujeta a ninguna restricción en el dominio de la

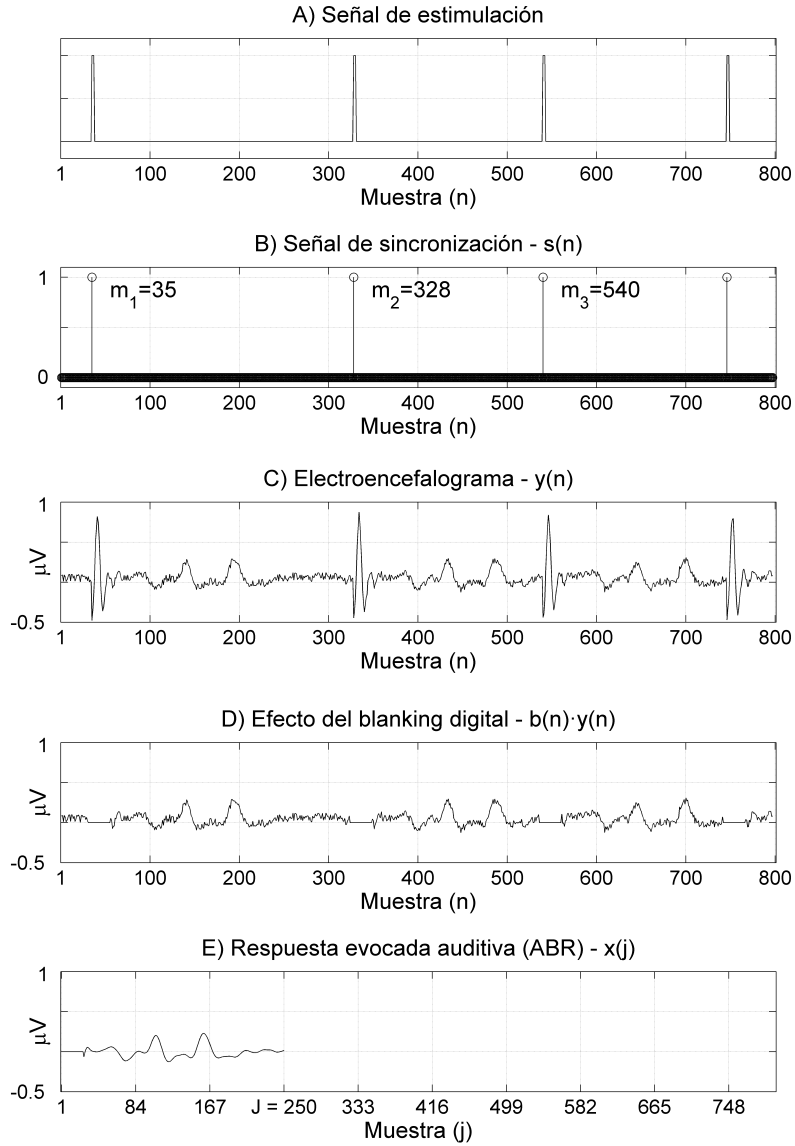


Figura 4.2: Ilustración del proceso de estimación de una señal ABR mediante la técnica RSA. (A) Señal de estimulación ISI_{8-12} . (B) Señal de sincronización $s(n)$. (C) EEG digitalizado $y(n)$ (en este ejemplo, el EEG ha sido sintetizado a partir de una señal ABR real). (D) Efecto del blanking digital, $b(n) \cdot y(n)$: segmento de EEG en el que el artefacto de estimulación es eliminado de la promediación. (E) Estimación de la señal ABR $\hat{x}(j)$. Frecuencia de muestreo: $f_S = 25$ kHz; ventana de promediación: $J = 250$ muestras (10 ms).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

frecuencia, y (c) permite un procesamiento individual de las respuestas auditivas. Sin embargo, al contrario del resto de técnicas que permiten el registro de señales ABR a altas tasas de estimulación, RSA no realiza un proceso de deconvolución. En RSA, existen básicamente tres tipos de artefacto involucrados en el proceso de registro: el artefacto de estimulación, ruido no sincronizado con el estímulo, e interferencias derivadas del solapamiento de respuestas adyacentes. El blanking digital y el proceso de promediado de respuestas minimizan, respectivamente, los efectos de los dos primeros tipos de artefacto. En RSA, las interferencias asociadas a las respuestas adyacentes solapadas pueden ser minimizadas mediante la promediación y mediante una selección adecuada de la distribución del jitter. La técnica RSA permite el registro de AEPs siempre y cuando el jitter de la secuencia de estimulación sea al menos igual al periodo dominante de las componentes del AEP para permitir que las componentes positivas y negativas de estas interferencias puedan cancelarse mediante la promediación. El periodo dominante puede estimarse a partir de la función de autocorrelación como el desplazamiento en el cual se encuentra el primer máximo de correlación [Oppenheim & Schaffer, 1999]. Las figuras 4.3 y 4.4 muestran, respectivamente, la función de autocorrelación de una señal ABR y MLR de alta calidad. Estas figuras muestran que el periodo dominante de las señales ABR es de unos 2 ms y el de las señales MLR es de unos 25 ms, lo cual concuerda con estudios previos [Delgado & Ozdamar, 1994; Galambos *et al.*, 1981; Pastor *et al.*, 2002; Picton *et al.*, 1992; Pratt, 2007; Rudell, 1987].

Por otro lado, el proceso de blanking digital incluido en RSA provoca el promediado no uniforme de muestras a lo largo de la ventana de promediación. El número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación varía en función de la cantidad del jitter de la secuencia de estimulación y de la duración del blanking digital. El jitter en la secuencia de estimulación de la técnica RSA debe ser, además, suficientemente grande para permitir el promediado de al menos el 70% de las respuestas disponibles, evitando así que se produzcan diferencias notables en términos de calidad entre distintos segmentos de la respuesta. El promediado de al menos el 70% de las respuestas disponibles asegura diferencias de calidad máximas entre distintos segmentos de la ventana de promediación de 1.55 dB (ver material suplementario, apéndice B). La figura 4.5 muestra un

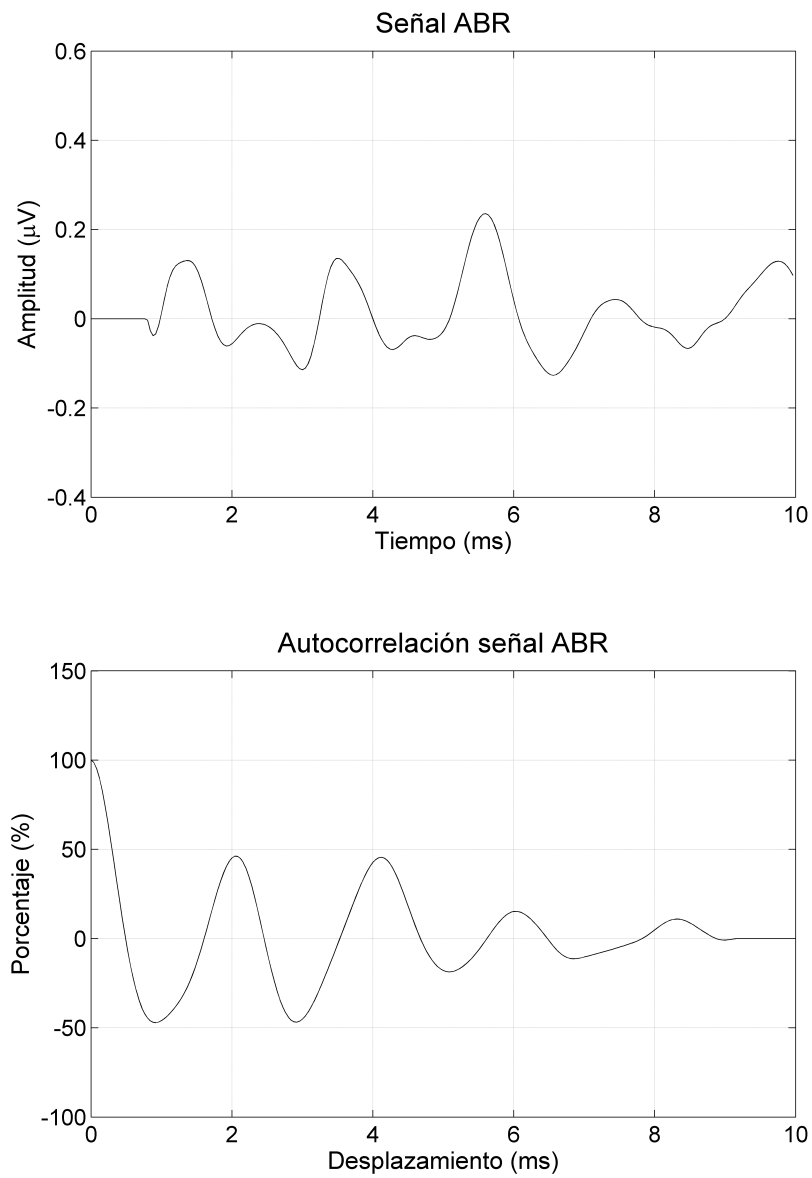


Figura 4.3: Función de autocorrelación (abajo) de una señal ABR de alta calidad (arriba). Esta figura muestra que el periodo dominante de las señales ABR es de unos 2 ms.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

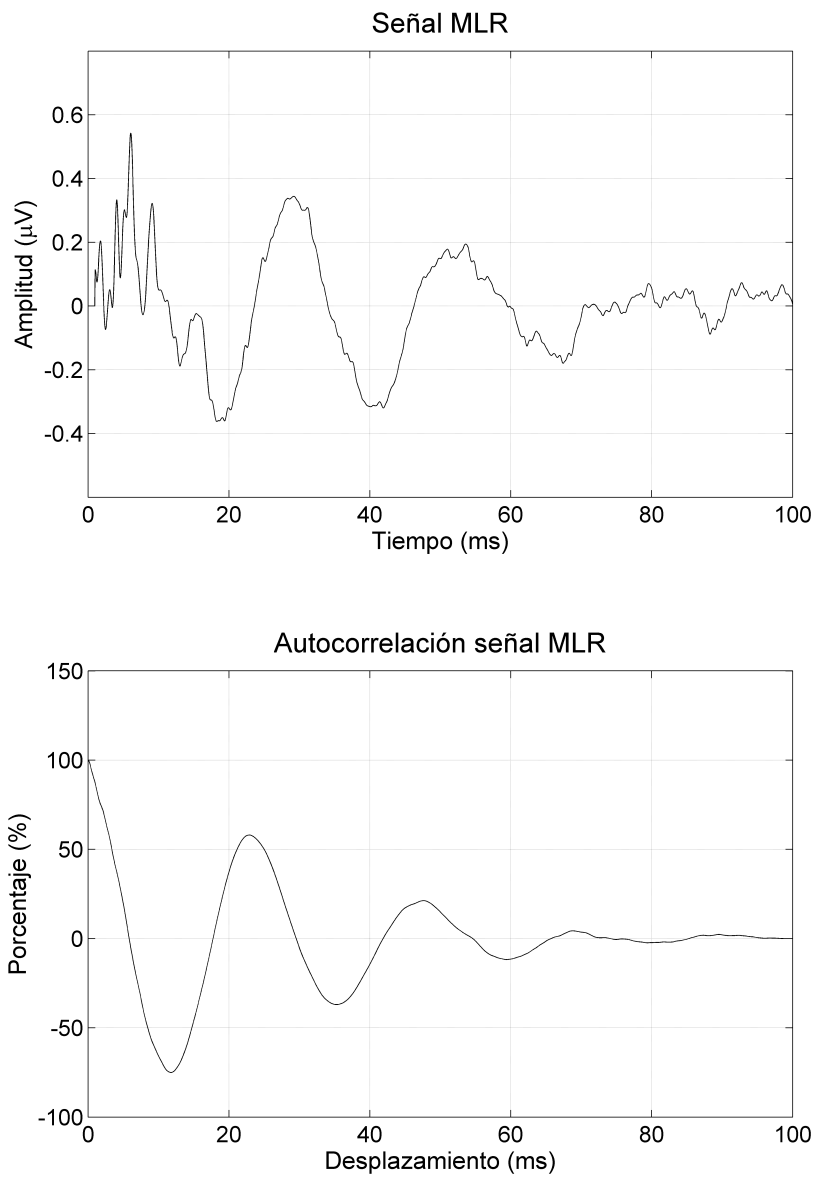


Figura 4.4: Función de autocorrelación (abajo) de una señal MLR de alta calidad (arriba). Esta figura muestra que el periodo dominante de las señales ABR es de unos 25 ms.

análisis de la influencia de la cantidad de jitter (panel superior) y de la duración del blanking digital (panel inferior) en el número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación en el procesamiento de señales ABR (con una ventana de promediación de 10 ms) mediante la técnica RSA. Las secuencias de estimulación utilizadas en este estudio se generaron utilizando 20 000 estímulos distribuidos de forma aleatorizada conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre 'a' y 'b' ms (ISI_{a-b}). El análisis del panel superior muestra la influencia del jitter en el número de muestras promediadas cuando la duración del blanking digital es de 1 ms. En este análisis, utilizando una secuencia de estimulación de 4 ms de jitter (ISI_{5-9}), el número inferior de muestras promediadas es de 15 000 muestras; en una secuencia de 2 ms de jitter (ISI_{5-7}), este número sería de 10 000 muestras; y en una secuencia de jitter 0.5 ms ($ISI_{5-5.5}$), habría un segmento en la ventana de promediación que no se podría obtener. El análisis del panel inferior muestra la influencia de la duración del blanking digital en el número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación. Este análisis muestra que el blanking digital de larga duración (apropiado en estímulos de larga duración, por ejemplo, tonos enventanados) impondría la restricción de un jitter mayor para lograr el requerimiento de promediar al menos el 70 % de las muestras disponibles. El uso de un blanking digital de menor duración podría permitir la implementación de secuencias de estimulación de un jitter menor. Este estudio muestra que la cantidad de jitter y la duración del blanking digital son parámetros que influyen el número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación. La técnica RSA requiere (a) una mínima cantidad de jitter que debe ser mayor que el periodo dominante de las componentes del AEP registrado para permitir que las componentes positivas y negativas de las interferencias asociadas a las respuestas adyacentes solapadas puedan cancelarse mediante la promediación; y (b) una distribución de jitter que permita promediar un número suficiente de muestras a lo largo de la ventana de promediación que evite diferencias significativas de calidad entre distintos segmentos del AEP registrado.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

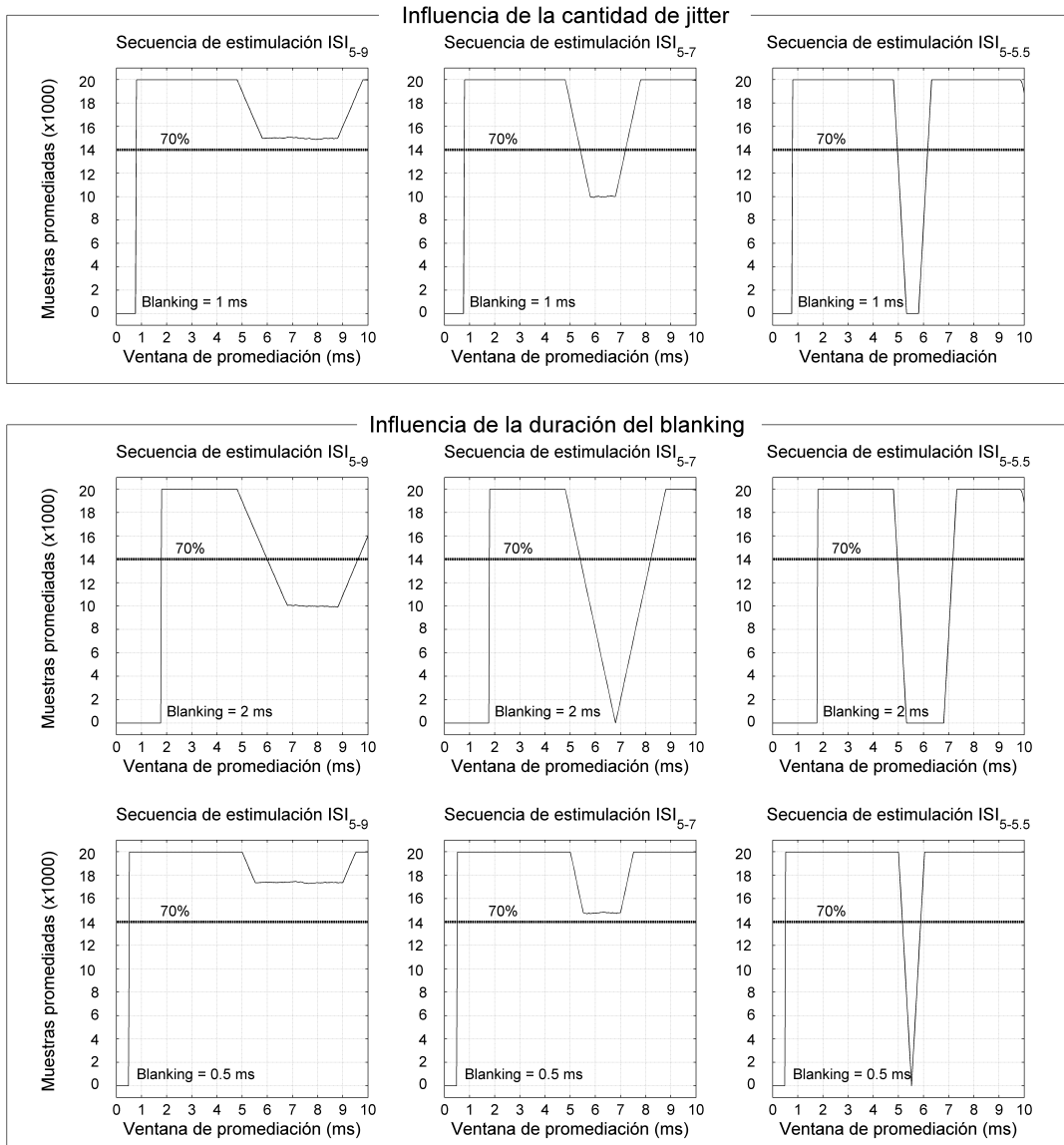


Figura 4.5: Influencia de la cantidad de jitter de la secuencia de estimulación y de la duración del blanking digital en el número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación en la técnica RSA. Esta figura muestra que el uso de secuencias de estimulación de bajo jitter y blanking digital de larga duración puede producir diferencias notables de calidad entre distintos segmentos de la respuesta promediada.

4.2.2. Iterative - randomized stimulation and averaging (I-RSA)

La técnica *iterative - randomized stimulation and averaging* (I-RSA) es una evolución de RSA que elimina la necesidad del uso del blanking digital y realiza la estimación y la supresión de las interferencias asociadas a las respuestas adyacentes solapadas mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo. Esta técnica mantiene las ventajas de RSA y suaviza la limitación de un jitter mínimo impuesto en la técnica RSA. El enfoque de este procedimiento se basa en iteraciones que incluyen la estimación de las interferencias asociadas a las respuestas adyacentes solapadas, la sustracción de estas interferencias sobre el EEG registrado, y la re-estimación del AEP. La mejor estimación del AEP en cada iteración deriva en una mejor estimación de las interferencias asociadas a las respuestas solapadas, y por lo tanto, se pueden obtener mejores estimaciones del AEP de forma recursiva. La precisión de esta técnica en la estimación del AEP mejora con el número de iteraciones. El número total de iteraciones puede fijarse tanto como un valor predefinido, o de forma automática, en el que la técnica deja de iterar cuando las diferencias entre las estimaciones del AEP en iteraciones sucesivas sean despreciables. Al igual que RSA, la generación de secuencias de estimulación en I-RSA está basada en estimulación aleatorizada, en el que el ISI de los estímulos varía de forma aleatoria conforme a una distribución de probabilidad. Una vez registrado el EEG con las respuestas evocadas auditivas, tanto la técnica RSA como la técnica I-RSA pueden implementarse *offline*.

La formulación matemática de I-RSA se describe a continuación. Utilizando la notación de RSA, la estimación del potencial evocado auditivo $\hat{x}(j)$ ($j = 1, \dots, J$) se obtiene en I-RSA mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo. Cada iteración (i) resulta en una estimación del AEP, representada por $\hat{h}_i(j)$ ($j = 1, \dots, J$). La estimación del AEP en cada iteración por la técnica I-RSA se lleva a cabo mediante el promediado de K respuestas cuyas correspondientes respuestas adyacentes solapadas se han suprimido:

$$\hat{h}_i(j) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K y_k(j + m(k)) \quad [j = 1, \dots, J] \quad (4.3)$$

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

donde $y_k(n)$ ($n = 1, \dots, N$) representa el EEG en el que las respuestas solapadas al estímulo k están suprimidas. Las señales $y_k(n)$ se obtienen para cada estímulo como el electroencefalograma original $y(n)$ menos las estimaciones del AEP en la iteración anterior \hat{h}_{i-1} correspondientes a todos los estímulos excepto al estímulo k :

$$y_k(n) = y(n) - (s(n) - s_k(n)) * h_{i-1}, \quad [n = 1, \dots, N] \quad (4.4)$$

donde $s(n)$ representa la señal de sincronización, $s_k(n)$ es la señal de sincronización para el estímulo k , y el símbolo $*$ es el operador de convolución. Considerando la señal $r_i(n)$ como el EEG original con todos los AEPs suprimidos: $r_i(n) = y(n) - s(n) * h_{i-1}$, entonces:

$$\begin{aligned} y_k(n) &= y(n) - s(n) * h_{i-1} + s_k(n) * h_{i-1} = \\ &= r_i(n) + s_k(n) * h_{i-1} \quad [n = 1, \dots, N] \end{aligned} \quad (4.5)$$

y por lo tanto, las secciones de y_k correspondientes a la ventana de promediación del estímulo k pueden obtenerse conforme a:

$$y_k(j + m(k)) = r_i(j + m(k)) + s_k(j + m(k)) * h_{i-1} \quad [j = 1, \dots, J] \quad (4.6)$$

La señal $s_k(n)$ puede representarse como $\delta(n - m(k))$, donde $\delta(n)$ representa la función delta de Dirac, con el valor 1 para $n = 0$, y 0 en cualquier otro caso. Por lo tanto:

$$y_k(j + m(k)) = r_i(j + m(k)) + \delta(j + m(k) - m(k)) * h_{i-1} \quad [j = 1, \dots, J] \quad (4.7)$$

Puesto que la convolución de una función delta con cualquier distribución S es simplemente la distribución S , se obtiene:

$$\begin{aligned} y_k(j + m(k)) &= r_i(j + m(k)) + \delta(j) * h_{i-1} = \\ &= r_i(j + m(k)) + h_{i-1} \quad [j = 1, \dots, J] \end{aligned} \quad (4.8)$$

y por lo tanto, de la ecuación 4.3, la estimación del AEP en la iteración i puede llevarse a cabo conforme a:

$$\begin{aligned}\widehat{h}_i(j) &= \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K y_k(j + m(k)) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K [r_i(j + m(k)) + h_{i-1}] = \\ &= \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K [r_i(j + m(k))] + h_{i-1} \quad [j = 1, \dots, J]\end{aligned}\quad (4.9)$$

En esta ecuación, el parámetro $R_i(j) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K r_i(j + m(k))$ representa la corrección realizada sobre la estimación del AEP en la iteración anterior (h_{i-1}). En determinadas distribuciones de jitter, este parámetro de corrección puede producir un problema de inestabilidad, derivando en peores estimaciones del AEP en iteraciones sucesivas. Este problema de inestabilidad puede resolverse introduciendo un factor de corrección (α), que permite restringir (valores de α inferiores a 1) o realzar (valores de α mayores que 1) la corrección realizada sobre h_{i-1} . Por lo tanto, la estimación del AEP en la iteración i puede realizarse conforme a:

$$\widehat{h}_i(j) = \alpha \cdot R_i(j) + h_{i-1} \quad [j = 1, \dots, J] \quad (4.10)$$

La estimación del AEP en cada iteración $\widehat{h}_i(j)$ se utiliza para la siguiente iteración. I-RSA se inicializa con $\widehat{h}_0(j) = 0 \forall j$. Finalmente, la estimación del AEP por la técnica I-RSA, $\widehat{x}(j)$, puede obtenerse tanto como el AEP estimado tras un número predefinido de iteraciones (I):

$$\widehat{x}(j) = \widehat{h}_I(j) \quad [j = 1, \dots, J] \quad (4.11)$$

o alternativamente, de forma automática cuando las diferencias entre las estimaciones del AEP en iteraciones sucesivas sean despreciables.

La velocidad de convergencia de esta técnica está relacionada con el valor del factor de corrección α y con el nivel de interferencias asociadas con las respuestas adyacentes solapadas, el cual depende del jitter de la secuencia de estimulación y del ISI promedio en comparación con la longitud de la ventana de promediación. Para una distribución de jitter determinada, valores de α inferiores a 1 reducirán la velocidad de convergencia de la técnica I-RSA, pero asegurarán la convergencia.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

Por el contrario, cuando la inestabilidad no es un problema, valores de α mayores que 1 aumentarán la velocidad de convergencia hacia la estimación del AEP. El apéndice A.4 presenta una rutina software programada en Matlab que implementa la técnica I-RSA.

La figura 4.6 ilustra el ejemplo de una iteración de la técnica I-RSA. En este ejemplo, la frecuencia de muestreo es $f_S = 25$ kHz, la longitud de la ventana de promediación es $J = 2500$ muestras, que corresponde a 100 ms, y el factor de corrección es $\alpha = 1$. La figura 4.6.A muestra una señal MLR como ejemplo de AEP. Las componentes de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, N_a , P_a , N_b , y P_b pueden identificarse en esta señal. La figura 4.6.B muestra un segmento de la señal de sincronización $s(n)$ cuyos ISI varían de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre 42 y 58 ms (ISI_{42-58}). El índice de las muestras en el que cada estímulo comienza $m(k)$ ($k = 1 \dots 5$) se muestra junto a cada estímulo. Esta figura también muestra el EEG registrado, que en este ejemplo ha sido sintetizado de forma artificial como la convolución de la señal de sincronización y el AEP más ruido blanco añadido a una SNR de 9.5 dB. La figura 4.6.C muestra el AEP estimado en la iteración anterior ($i-1$): $h_{i-1}(j)$, el cual se utiliza en la iteración i como una aproximación del AEP para evaluar y suprimir las interferencias asociadas a respuestas solapadas. La figura 4.6.D muestra el EEG registrado con todas las respuesta solapadas sustraídas $r_i(n)$. La figura 4.6.E esquematiza el proceso de estimación del AEP en la iteración i , el cual se obtiene como la suma de la estimación del AEP en la iteración anterior $h_{i-1}(j)$ y el promedio de las señales $r_{i(1)} \dots r_{i(K)}$.

Las figuras 4.7 y 4.8 muestran un análisis de convergencia con señales ABR y MLR reales registradas sobre un sujeto normoyente (hombre, 29 años) y procesadas mediante la técnica I-RSA. En esta experimentación, se han utilizado 2000 estímulos en polaridad de rarefacción a una intensidad de 70 dB HL conforme a las secuencias $ISI_{7,7-8,3}$ (125 Hz con un jitter de 0.6 ms) en las señales ABR e ISI_{17-33} (40 Hz con un jitter de 16 ms) en las señales MLR. El factor de corrección que se ha utilizado en este ejemplo es $\alpha = 0,8$. Estas figuras muestran las estimaciones de la respuesta evocada auditiva en distintas iteraciones (h_i) y la corrección realizada sobre la estimación anterior en las distintas iteraciones (R_i).

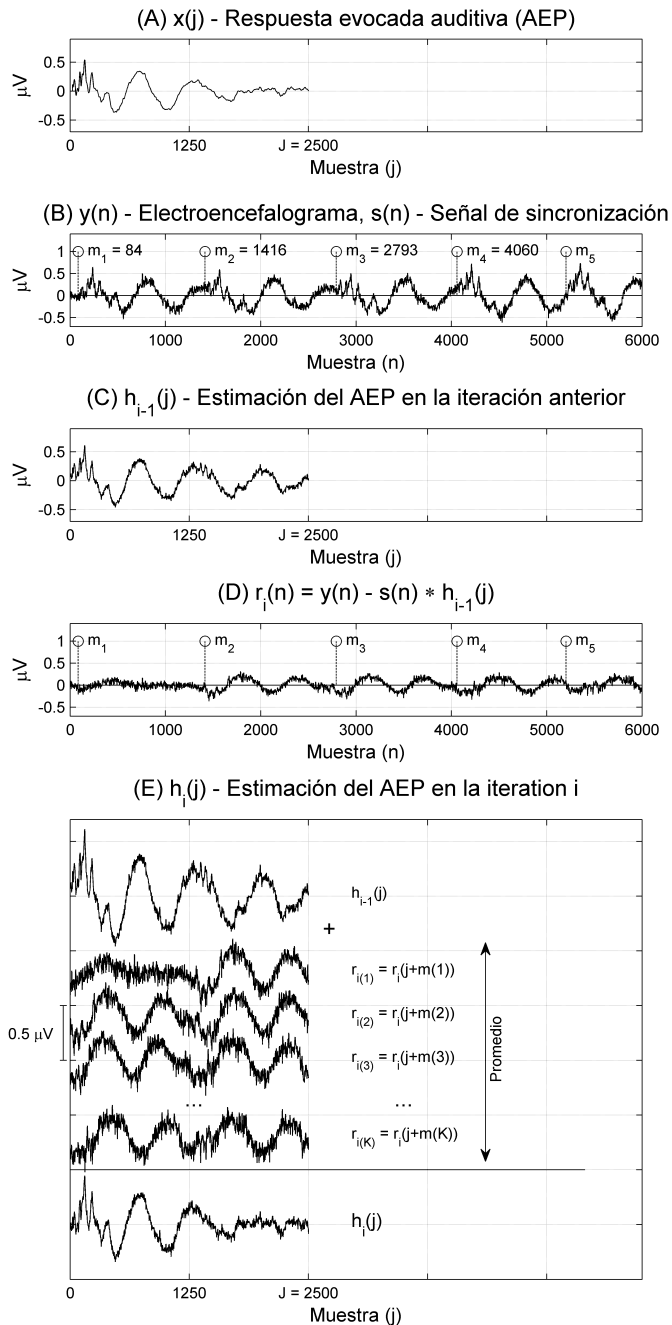


Figura 4.6: Ilustración de la estimación del AEP basada en la técnica I-RSA. Frecuencia de muestreo: $f_S = 25$ kHz; longitud de la ventana de promediación: $J = 2500$ muestras (100 ms); factor de corrección: $\alpha = 1$. (A) Respuesta AEP. Este ejemplo muestra una señal MLR. (B) Señal de sincronización y EEG registrado (en este ejemplo, el EEG ha sido sintetizado a partir de una respuesta real MLR). (C) Estimación del AEP en la iteración anterior. (D) EEG con todas las respuestas suprimidas. (E) Procedimiento de estimación del AEP en la iteración i .

4. TÉCNICAS DE ESTIMACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

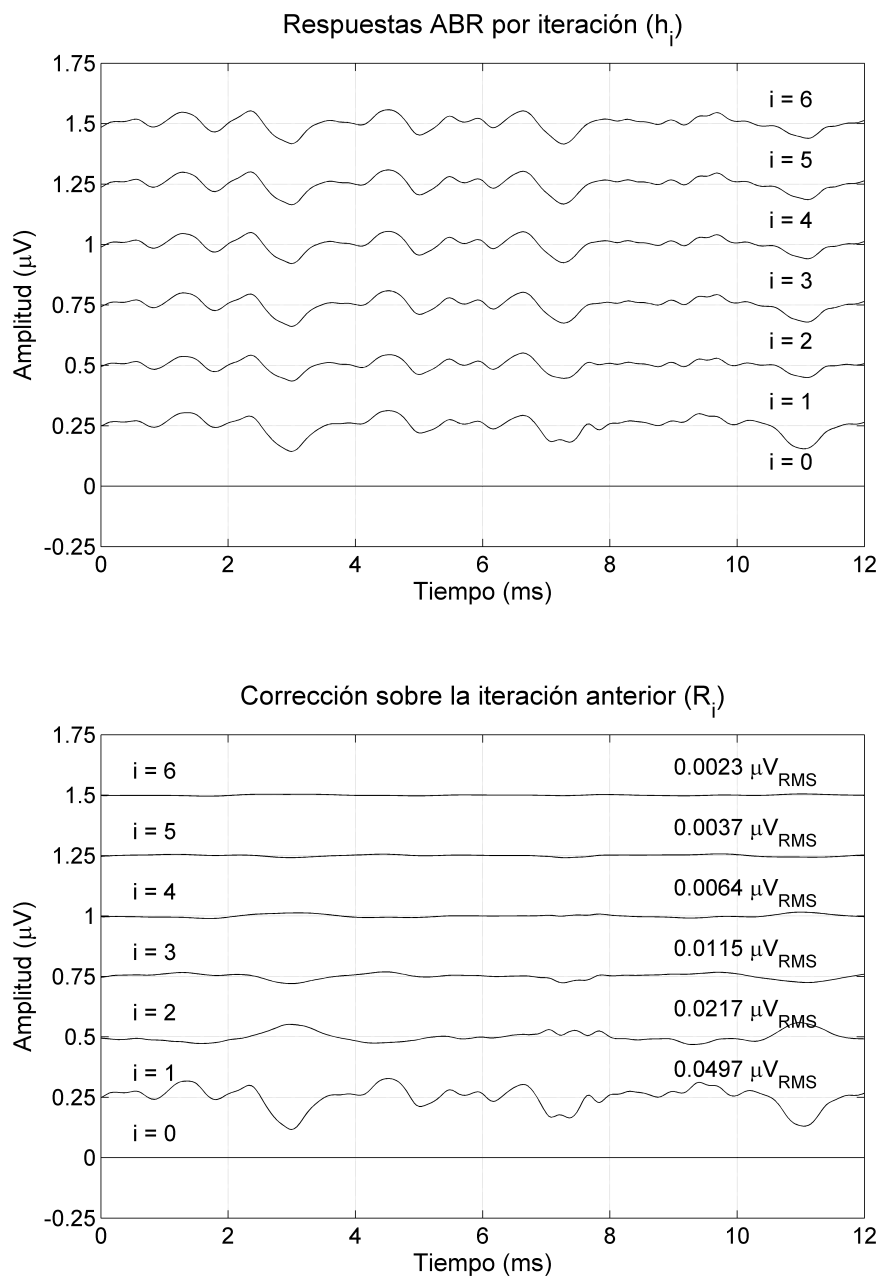


Figura 4.7: Análisis de convergencia de una señal ABR mediante la técnica I-RSA. La figura de arriba muestra las estimaciones de la señal ABR en varias iteraciones sucesivas (h_i). La figura de abajo muestra la corrección realizada en cada iteración sobre la respuesta estimada en la iteración anterior (R_i).

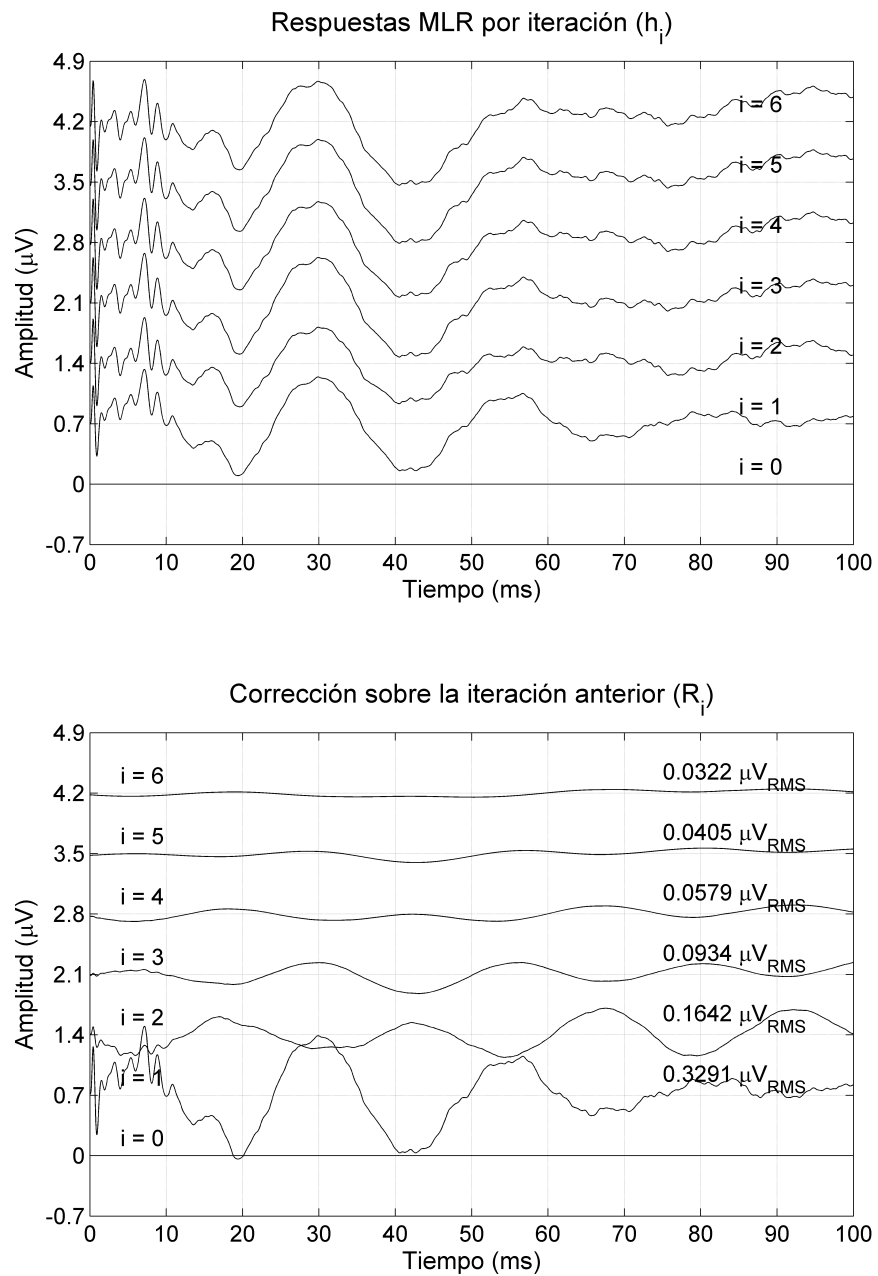


Figura 4.8: Análisis de convergencia de una señal MLR mediante la técnica I-RSA. La figura de arriba muestra las estimaciones de la señal MLR en varias iteraciones sucesivas (h_i). La figura de abajo muestra la corrección realizada en cada iteración sobre la respuesta estimada en la iteración anterior (R_i).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

4.3. Evaluación de la técnica RSA

4.3.1. Material y métodos

La evaluación de la técnica RSA se ha basado en el análisis de señales ABR de diferentes sujetos. La estimulación del sistema auditivo se realizó mediante clics de 0.1 ms de duración presentados a una intensidad de 70 dB nHL. El nivel 0 dB nHL se estableció considerando el umbral de audición (nivel de estimulación en el que los estímulos empiezan a ser detectados) para una ráfaga de clics presentados a una tasa de 20 Hz en un grupo de 15 sujetos (9 varones y 6 mujeres) de edades comprendidas entre 24 y 31 años, sin ningún historial clínico de pérdida auditiva (sujetos normoyentes). El equivalente a 0 dB nHL en tales condiciones típicas de estimulación corresponde con un nivel de 36.4 dB peak sound pressure level, y de 29.9 dB peak-to-peak equivalent sound pressure level [Burkard, 1984; Klein & Teas, 1978; Stapells *et al.*, 1982]. Se utilizaron clics de duración 0.1 ms como estímulos para provocar la excitación sincrona de un gran número de neuronas, especialmente en la región de 1000 a 4000 Hz [Hall, 2007]. Las sesiones de registro tuvieron lugar en una habitación aislada de interferencias acústicas y electromagnéticas. Durante el proceso de registro, los sujetos estuvieron sentados en una posición cómoda y relajada para minimizar el ruido miogénico. Las respuestas evocadas auditivas se registraron con electrodos de superficie colocados sobre la piel en distintos puntos de la cabeza. Los electrodos activo, referencia y tierra, fueron situados, respectivamente, en la parte superior de la frente, en la mastoides ipsilateral, y en la parte inferior de la frente. La impedancia interelectrodo fue siempre inferior a 10 k Ω . La señal biológica fue amplificada 86 dB y filtrada paso banda (100 - 3500 Hz). El EEG y la señal de estimulación fueron muestreadas a 25 kHz y representadas con 16 bits por muestra (mediante un conversor AD/DA de dos canales). Las señales digitales fueron procesadas con algoritmos implementados en Matlab. El EEG registrado fue filtrado digitalmente mediante un filtro Butterworth paso banda de sexto orden (150 - 3000 Hz). La señal de sincronización $s(n)$ se obtuvo a partir del registro de la señal de estimulación. La descripción en detalle del sistema de registro de las señales ABR puede encontrarse en el capítulo 3.

Este estudio incluye el registro de señales ABR sobre un grupo de 8 adultos normoyentes (5 varones y 3 mujeres, de edades comprendidas entre 22 y 36 años) mediante el uso de las técnicas RSA, QSD y CONV. Estos sujetos fueron voluntarios y fueron informados en detalle sobre el protocolo experimental y posibles efectos adversos de la prueba. Las secuencias de estimulación con las técnicas RSA y QSD presentaron un jitter de 4 ms. En cada registro se tomaron 20 000 respuestas auditivas utilizando las técnicas RSA y QSD en tasas de estimulación correspondientes a ISI_{20-24} , ISI_{16-20} , ISI_{12-16} , ISI_{10-14} , ISI_{8-12} , ISI_{6-10} , ISI_{4-8} y ISI_{2-6} . El mismo número de respuestas se registraron con la técnica CONV en las tasas de estimulación ISI_{22} , ISI_{18} , ISI_{14} , ISI_{12} y ISI_{10} .

Los ISIs de las secuencias de estimulación en RSA fueron generados de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre dos límites. El procesamiento de las respuestas se llevó a cabo conforme a la descripción de la técnica RSA presentada en esta sección. En este estudio, las secuencias de estimulación en QSD (*q-sequences*) están compuestas de 16 estímulos con una distribución del jitter entre dos límites. Estas secuencias se repiten de forma periódica hasta alcanzar el número de respuestas requerido. Con la intención de obtener *q-sequences* eficientes, para cada tasa de estimulación se generaron de forma aleatoria 3 millones de secuencias con distribuciones de ISI en los rangos especificados, y se evaluó en cada secuencia la magnitud de la transformada rápida de Fourier (FFT: *fast Fourier transform*). La *q-sequence* seleccionada fue la que minimizaba la amplificación de ruido en el proceso de deconvolución de respuestas. Las respuestas correspondientes a cada bloque de 16 estímulos fueron promediadas, y la respuesta obtenida mediante la técnica QSD se obtuvo deconvolucionando y filtrando el bloque promediado de respuestas. Una descripción detallada de la técnica QSD se encuentra en [Jewett *et al.*, 2004].

Un procedimiento básico de rechazo de artefacto se aplicó a las técnicas RSA, QSD y CONV. En RSA y CONV, se evaluaron las respuestas auditivas a cada estímulo después de un proceso de blanking digital y se eliminaron de la promediación aquellas tramas cuyo valor máximo de voltaje excedió $10 \mu V$. En la técnica QSD, el análisis fue similar pero la estimación del valor máximo de voltaje se realizó con los bloques de 16 estímulos. Los bloques con valor instantáneo de

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

voltaje superior a $10 \mu V$ se rechazaron de la deconvolución y del promediado. De esta manera, se eliminaron las componentes más ruidosas del EEG registrado.

En este estudio se compara el rendimiento de las técnicas RSA, QSD y CONV. La evaluación objetiva de la calidad de los registros se ha realizado mediante la técnica del coeficiente de correlación (r). Este parámetro mide el grado de similitud entre dos señales ABR. Un coeficiente de correlación alto de estas dos señales indica un registro ABR de alta calidad [Mason *et al.*, 1977; Schimmel *et al.*, 1974; Weber & Fletcher, 1980]. En comparación con las técnicas de evaluación automática de la calidad basadas en el ratio de la varianza y *multiple pre-post Z*, la técnica basada en el coeficiente de correlación resulta más consistente para evaluar la calidad de registros ABR [Arnold, 1985]. La evaluación del rendimiento de las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación se ha realizado dividiendo las 20 000 respuestas auditivas registradas en cada registro en cinco grupos de 4000 respuestas. Se han obtenido las señales ABR correspondientes a cada grupo aplicando la técnica correspondiente (RSA, QSD y CONV). Por tanto, se obtuvieron en cada registro cinco señales ABR diferentes de 4000 respuestas, registradas en las mismas condiciones. El coeficiente de correlación se calculó entre todas las posibles combinaciones de estas cinco señales ABR, obteniendo un total de 10 estadísticos, correspondientes a combinaciones de cinco elementos tomados de dos en dos. Finalmente, la calidad evaluada en cada técnica se parametrizó como la media y la desviación estándar de los estadísticos de los ocho sujetos en cada escenario de registro.

Este estudio muestra un análisis de latencias y amplitudes de las principales componentes de las señales ABR obtenidas con las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación sobre un conjunto de 8 sujetos normoyentes. Las latencias y amplitudes de las ondas I, III y V se midieron en registros ABR obtenidos con 20 000 respuestas promediadas, aplicando las técnicas RSA y QSD en las tasas de estimulación ISI_{20-24} , ISI_{16-20} , ISI_{12-16} , ISI_{10-14} , ISI_{8-12} , ISI_{6-10} , ISI_{4-8} y ISI_{2-6} , y aplicando la técnica CONV en las tasas de estimulación ISI_{22} , ISI_{18} , ISI_{14} , ISI_{12} y ISI_{10} . Las latencias se midieron como la diferencia en milisegundos entre el comienzo del estímulo y el pico de la onda. Las amplitudes se midieron en microvoltios como la diferencia entre el pico y el siguiente valle de cada onda. La media y la desviación estándar de las amplitudes y latencias sobre los ocho sujetos

fue calculada en cada tasa de estimulación, y el efecto de la tasa de estimulación sobre las amplitudes y latencias fue analizado mediante un análisis de regresión lineal en la técnica RSA. Los resultados obtenidos en este estudio se contrastaron con la literatura previa para evaluar la eficiencia de la técnica RSA.

4.3.2. Resultados

4.3.2.1. Selección de la secuencia de estimulación

La *q-sequence* en la técnica QSD debe ser elegida con cuidado para poder deconvolucionar con éxito las respuestas auditivas. La densidad espectral de potencia de una *q-sequence* eficiente evita componentes de frecuencia cerca del valor 0 en la banda de paso [Jewett *et al.*, 2004]. Por otro lado, las secuencias RSA no están afectadas por tales restricciones. Con la intención de evaluar la importancia de la secuencia seleccionada en QSD y en RSA, se han comparado señales ABR obtenidas con distintas secuencias de estimulación en RSA y QSD.

La figura 4.9 muestra ejemplos de señales ABR obtenidas mediante las técnicas RSA y QSD sobre el sujeto 2 utilizando secuencias de estimulación ISI_{10-14} en las mismas condiciones de registro. Cada señal ABR se obtuvo mediante el registro de 10 000 respuestas auditivas. Las señales A1-A3 son ejemplos de señales ABR deconvolucionadas con la técnica QSD utilizando tres secuencias de estimulación eficientes diferentes entre sí. Estos registros son de alta calidad. Cuando la anterior premisa no se cumple, y el valor de alguna componente de frecuencia es cercano a cero en la banda de paso, el ruido a esa frecuencia incrementa en el proceso de deconvolución. Las señales B1 y B2 en la figura 4.9 son ejemplos de potenciales evocados auditivos deconvolucionados con la técnica QSD utilizando dos diferentes *q-sequences* no eficientes. Las *q-sequences* utilizadas para deconvolucionar estas señales tienen una componente cerca de cero en 2.29 kHz (B1) y en 1.64 kHz (B2) y, como resultado, el ruido a esa frecuencia aumenta significativamente. Este ruido puede ser identificado en las señales B1 y B2 a pesar del uso de un número elevado de respuestas auditivas registradas. En estas señales, las principales componentes pueden identificarse a pesar del ruido. Sin embargo, si la *q-sequence* tuviera una componente de frecuencia cercana a cero en torno a 500 Hz, sería más difícil la identificación de las ondas puesto que las principales

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

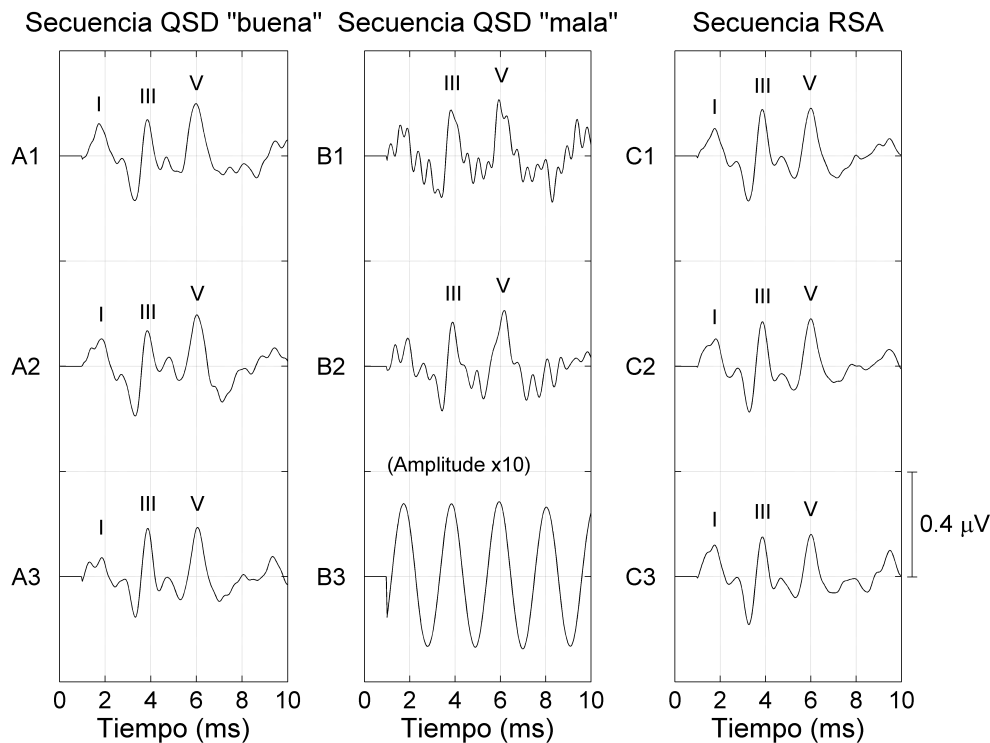


Figura 4.9: Ejemplos de señales ABR obtenidas mediante las técnicas RSA y QSD sobre un sujeto (sujeto #S2) utilizando secuencias de estimulación ISI_{10-14} en las mismas condiciones de registro. En la técnica QSD, se han considerado q -sequences eficientes (A1-A3) y no eficientes (B1-B3). Cada señal ABR se obtuvo mediante el registro de 10 000 respuestas auditivas. La amplitud de la señal B3 está dividida por un factor de 10 para que encaje en la gráfica. Mientras la selección de la q -sequence es un parámetro crítico en QSD, no se observan diferencias significativas en la calidad para las distintas secuencias en RSA (C1-C3).

componentes de las señales ABR concentran una parte importante de energía en torno a esa frecuencia [Delgado & Ozdamar, 1994]. La gráfica B3 presenta la señal deconvolucionada utilizando una q -sequence cuya componente de 481.6 Hz es muy cercana a cero. En esta señal no se puede identificar ningún potencial evocado. Las señales B1-B3 muestran las consecuencias de las secuencias no eficientes en la técnica QSD. En la técnica RSA, no se precisa el diseño de secuencias de estimulación con restricciones en el dominio de la frecuencia puesto que los potenciales evocados se obtienen mediante un proceso de promediación de respuestas, y no

de deconvolución. Las señales C1-C3 muestran ejemplos de señales ABR obtenidas con la técnica RSA con diferentes secuencias de estimulación (del mismo sujeto, en las mismas condiciones de registro). Las ondas más importantes pueden ser identificadas en estos tres registros y la calidad de los mismos es similar para las señales C1, C2 y C3, independientemente de la secuencia de estimulación utilizada.

4.3.2.2. Comparación RSA / QSD / CONV

El rendimiento de las técnicas RSA, QSD y CONV se compara en este estudio mediante señales ABR de 4000 respuestas auditivas. La figura 4.10 muestra ejemplos de señales ABR del sujeto #S1 obtenidas con las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación. Las ondas I, III y V pueden identificarse fácilmente en estos registros a todas las tasas de estimulación, lo cual sugiere que el uso de 4000 respuestas es adecuado para obtener registros de suficiente calidad en todas las tasas de estimulación consideradas en este estudio. La tabla 4.1 presenta los resultados del test de calidad realizados sobre los registros RSA, QSD y CONV en función de la tasa de estimulación. Esta tabla muestra la media y la desviación estándar del coeficiente de correlación (r) calculado entre todas las posibles combinaciones de 5 registros de 4000 respuestas, tomados de dos en dos (10 parámetros por sujeto) en cada técnica y tasa de estimulación. Puesto que se han analizado a ocho sujetos, el número de estadísticos en cada escenario es de 80. La tabla 4.1 muestra la gran eficiencia de las tres técnicas para registrar con éxito señales ABR de alta calidad. Esta tabla muestra que el rendimiento de las técnicas RSA y CONV es muy similar, con la ventaja de RSA que permite el registro de ABR a tasas superiores a 100 Hz. La tabla 4.1 muestra que la técnica RSA presenta un rendimiento ligeramente superior a QSD, especialmente a altas tasas de estimulación. En términos generales, la calidad de los registros disminuye conforme aumenta la tasa de estimulación en todas las técnicas. Este deterioro de la claridad de los registros conforme aumenta la tasa de estimulación es un fenómeno conocido como adaptación neuronal, descrito en numerosos estudios previos [Don *et al.*, 1977; Kjaer, 1980; Lasky, 1984]. La baja desviación estándar de las evaluaciones en todas las técnicas a bajas tasas de estimulación resalta el

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

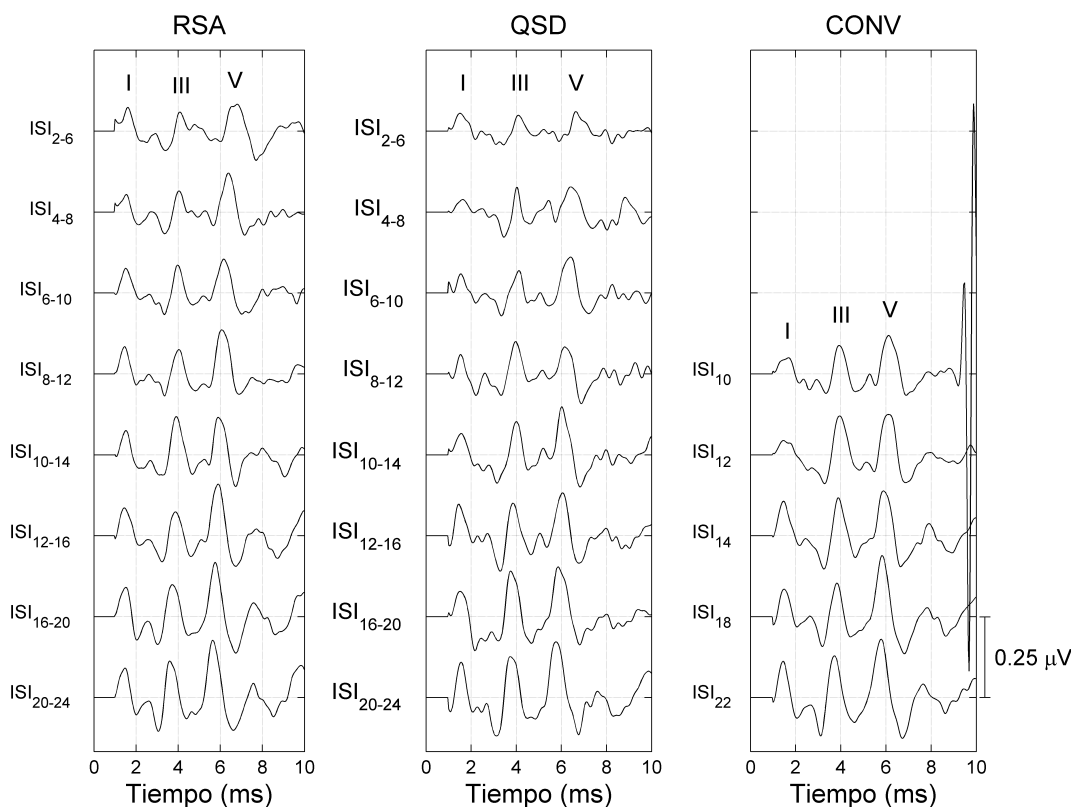


Figura 4.10: Ejemplos de señales ABR (sujeto #S1) obtenidas mediante las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación utilizando 4000 respuestas auditivas.

carácter sostenido de las medidas de calidad en los registros en esas condiciones de registro. La variabilidad de las calidades medidas incrementa con la tasa de estimulación en todas las técnicas. Esta variación tiene un carácter más acentuado en QSD, en donde la desviación estándar aumenta en mayor medida que en RSA y CONV, lo cual sugiere que QSD es más sensible al ruido que las otras dos técnicas.

4.3.2.3. Análisis de latencias y amplitudes medidas con RSA

La figura 4.11 muestra señales ABR registradas sobre 8 sujetos normoyentes, obtenidas mediante la técnica RSA a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas en el proceso de promediado. Las ondas I, III y V se han etique-

Experimento	RSA	QSD	CONV
ISI _{20-24/22} (45.5 Hz)	0.95 (0.04)	0.88 (0.08)	0.95 (0.05)
ISI _{16-20/18} (55.5 Hz)	0.93 (0.07)	0.86 (0.09)	0.95 (0.05)
ISI _{12-16/14} (71.4 Hz)	0.93 (0.06)	0.80 (0.18)	0.93 (0.06)
ISI _{10-14/12} (83.3 Hz)	0.93 (0.04)	0.79 (0.18)	0.90 (0.08)
ISI _{8-12/10} (100 Hz)	0.89 (0.09)	0.68 (0.29)	0.90 (0.08)
ISI _{6-10/8} (125 Hz)	0.89 (0.09)	0.69 (0.22)	
ISI _{4-8/6} (166.7 Hz)	0.84 (0.10)	0.68 (0.20)	
ISI _{2-6/4} (250 Hz)	0.80 (0.14)	0.63 (0.25)	

Tabla 4.1: Media (y desviación estándar en paréntesis) del análisis de la calidad basado en el coeficiente de correlación (r) calculado entre las posibles combinaciones de 5 registros de 4000 respuestas auditivas, tomados de dos en dos (10 parámetros por sujeto) para cada técnica y tasa de estimulación. Se han considerado 8 sujetos en este estudio, por lo que el total de estadísticos es de 80 en cada escenario. La tasa de estimulación promedio en cada experimento se muestra en la primera columna en paréntesis.

tado en estos registros. Estas ondas pueden identificarse fácilmente en la mayor parte de las tasas de estimulación analizadas, siendo más difícil la identificación de las ondas I y III a las tasas más altas. La onda V puede ser identificada en todos los sujetos a todas las tasas de estimulación. Las ondas I y III pudieron ser identificadas en al menos seis sujetos en cada tasa de estimulación, excepto en la onda III en la tasa de estimulación ISI₂₋₆, que sólo pudo ser identificada en cuatro sujetos. En este estudio se midió la amplitud y las latencias de las ondas I, III y V. Tanto la morfología de los registros, como las amplitudes y latencias de las principales ondas de estos registros son muy similares a los datos presentados en otros estudios [Jiang *et al.*, 2009; Lasky, 1984; Leung *et al.*, 1998; Lina-Granade *et al.*, 1993; Stone *et al.*, 2009; Yagi & Kaga, 1979]. Las tablas 4.2, 4.3 y 4.4 muestran la media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias y amplitudes de señales ABR registradas utilizando las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación. La comparación de estos parámetros entre diferentes técnicas indica que las latencias y amplitudes de las principales ondas de registros ABR obtenidos con las técnicas RSA, QSD y CONV son estadísticamente comparables. Los resultados del análisis de amplitudes mostrados en estas tablas

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

	RSA		
	L_I	L_{III}	L_V
ISI _{20-24/22}	1.54 (0.20)	3.74 (0.14)	5.69 (0.23)
ISI _{16-20/18}	1.52 (0.13)	3.80 (0.13)	5.79 (0.23)
ISI _{12-16/14}	1.56 (0.12)	3.86 (0.14)	5.90 (0.23)
ISI _{10-14/12}	1.57 (0.13)	3.90 (0.16)	5.97 (0.25)
ISI _{8-12/10}	1.58 (0.13)	3.94 (0.17)	6.07 (0.25)
ISI ₆₋₁₀	1.69 (0.22)	4.00 (0.18)	6.21 (0.22)
ISI ₄₋₈	1.63 (0.16)	4.03 (0.20)	6.40 (0.27)
ISI ₂₋₆	1.67 (0.19)	3.99 (0.09)	6.72 (0.29)
	A_I	A_{III}	A_V
ISI _{20-24/22}	0.24 (0.09)	0.24 (0.08)	0.28 (0.07)
ISI _{16-20/18}	0.23 (0.08)	0.21 (0.08)	0.28 (0.09)
ISI _{12-16/14}	0.23 (0.05)	0.19 (0.07)	0.25 (0.07)
ISI _{10-14/12}	0.21 (0.05)	0.17 (0.09)	0.24 (0.07)
ISI _{8-12/10}	0.21 (0.03)	0.15 (0.08)	0.21 (0.07)
ISI ₆₋₁₀	0.17 (0.05)	0.15 (0.07)	0.18 (0.06)
ISI ₄₋₈	0.16 (0.03)	0.13 (0.06)	0.18 (0.08)
ISI ₂₋₆	0.16 (0.03)	0.11 (0.07)	0.15 (0.03)

Tabla 4.2: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de señales ABR registradas sobre ocho sujetos normoyentes utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas auditivas en el proceso de promediado. Los registros ABR de este estudio se muestran en la figura 4.11.

indican que la amplitud de todas las ondas, en promedio, disminuye conforme aumenta la tasa de estimulación. La gran desviación estándar de estos resultados indica una gran variabilidad intersujeto en términos de amplitud. El análisis de regresión lineal realizado en la técnica RSA (A_I : $r=0.44$, $p<10^{-3}$; A_{III} : $r=0.49$, $p<10^{-4}$; A_V : $r=0.56$, $p<10^{-5}$) indica que la tasa de estimulación es un factor que influencia de forma estadísticamente significativa la amplitud de las señales ABR, tal y como se expone en numerosa bibliografía relacionada [Lasky, 1984; Leung *et al.*, 1998; Thornton & Slaven, 1993]. El análisis de latencias de las ondas I, III y V sobre registros ABR obtenidos a diferentes tasas de estimulación utilizando la técnica RSA se muestra en la figura 4.12. Esta figura muestra la media y la desviación estándar de las latencias de 8 sujetos a varias tasas de estimulación. La figura 4.12 también muestra el coeficiente de correlación (r) y el valor de p

	QSD		
	L_I	L_{III}	L_V
ISI _{20-24/22}	1.52 (0.15)	3.79 (0.15)	5.75 (0.24)
ISI _{16-20/18}	1.53 (0.15)	3.82 (0.13)	5.83 (0.24)
ISI _{12-16/14}	1.57 (0.16)	3.89 (0.11)	5.97 (0.25)
ISI _{10-14/12}	1.63 (0.16)	3.94 (0.16)	6.02 (0.22)
ISI _{8-12/10}	1.58 (0.22)	3.97 (0.15)	6.15 (0.25)
ISI ₆₋₁₀	1.64 (0.18)	4.05 (0.23)	6.27 (0.25)
ISI ₄₋₈	1.64 (0.19)	3.98 (0.03)	6.41 (0.21)
ISI ₂₋₆	1.65 (0.23)	4.38 (0.23)	6.73 (0.35)
	A_I	A_{III}	A_V
ISI _{20-24/22}	0.25 (0.08)	0.23 (0.09)	0.31 (0.08)
ISI _{16-20/18}	0.23 (0.07)	0.20 (0.08)	0.26 (0.09)
ISI _{12-16/14}	0.23 (0.06)	0.20 (0.10)	0.23 (0.07)
ISI _{10-14/12}	0.22 (0.03)	0.16 (0.08)	0.23 (0.05)
ISI _{8-12/10}	0.19 (0.05)	0.15 (0.08)	0.22 (0.07)
ISI ₆₋₁₀	0.17 (0.05)	0.12 (0.04)	0.21 (0.05)
ISI ₄₋₈	0.17 (0.07)	0.11 (0.03)	0.19 (0.05)
ISI ₂₋₆	0.15 (0.05)	0.10 (0.04)	0.12 (0.05)

Tabla 4.3: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de señales ABR registradas sobre ocho sujetos normoyentes utilizando la técnica QSD a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas auditivas en el proceso de promediado.

(probabilidad de la hipótesis nula de independencia entre el ISI y la latencia) de un análisis de regresión lineal de los datos. De acuerdo con este análisis, la latencia de la onda I apenas se ve afectada por un incremento en la tasa de estimulación ($r = -0,33$, $p = 0,018$), la latencia III sufre un ligero desplazamiento ($r = -0,55$, $p < 10^{-5}$), y la latencia de la onda V experimenta un desplazamiento más pronunciado ($r = -0,75$, $p < 10^{-12}$). El comportamiento de las ondas III y V muestra un efecto estadísticamente significativo. Los coeficientes de correlación son relativamente altos en el caso de las ondas III y V, y la dependencia de la latencia con el ISI es clara. Este análisis resalta que la tasa de estimulación influye los componentes centrales del sistema auditivo en mayor medida que los componentes más periféricos, tal y como ha sido descrito en bibliografía relacionada [Jiang *et al.*, 2009; Pratt & Sohmer, 1976; Yagi & Kaga, 1979].

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

	CONV		
	L_I	L_{III}	L_V
ISI _{20-24/22}	1.54 (0.16)	3.77 (0.11)	5.75 (0.26)
ISI _{16-20/18}	1.54 (0.15)	3.83 (0.16)	5.83 (0.27)
ISI _{12-16/14}	1.57 (0.14)	3.90 (0.16)	5.94 (0.26)
ISI _{10-14/12}	1.58 (0.14)	3.90 (0.12)	6.02 (0.27)
ISI _{8-12/10}	1.59 (0.17)	3.90 (0.09)	6.04 (0.25)
ISI ₆₋₁₀			
ISI ₄₋₈			
ISI ₂₋₆			
	A_I	A_{III}	A_V
ISI _{20-24/22}	0.24 (0.09)	0.23 (0.06)	0.29 (0.09)
ISI _{16-20/18}	0.22 (0.07)	0.21 (0.08)	0.28 (0.10)
ISI _{12-16/14}	0.24 (0.06)	0.18 (0.09)	0.25 (0.08)
ISI _{10-14/12}	0.16 (0.04)	0.19 (0.09)	0.22 (0.08)
ISI _{8-12/10}	0.19 (0.09)	0.15 (0.06)	0.21 (0.08)
ISI ₆₋₁₀			
ISI ₄₋₈			
ISI ₂₋₆			

Tabla 4.4: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de señales ABR registradas sobre ocho sujetos normoyentes utilizando la técnica CONV a varias tasas de estimulación, considerando 20 000 respuestas auditivas en el proceso de promediado.

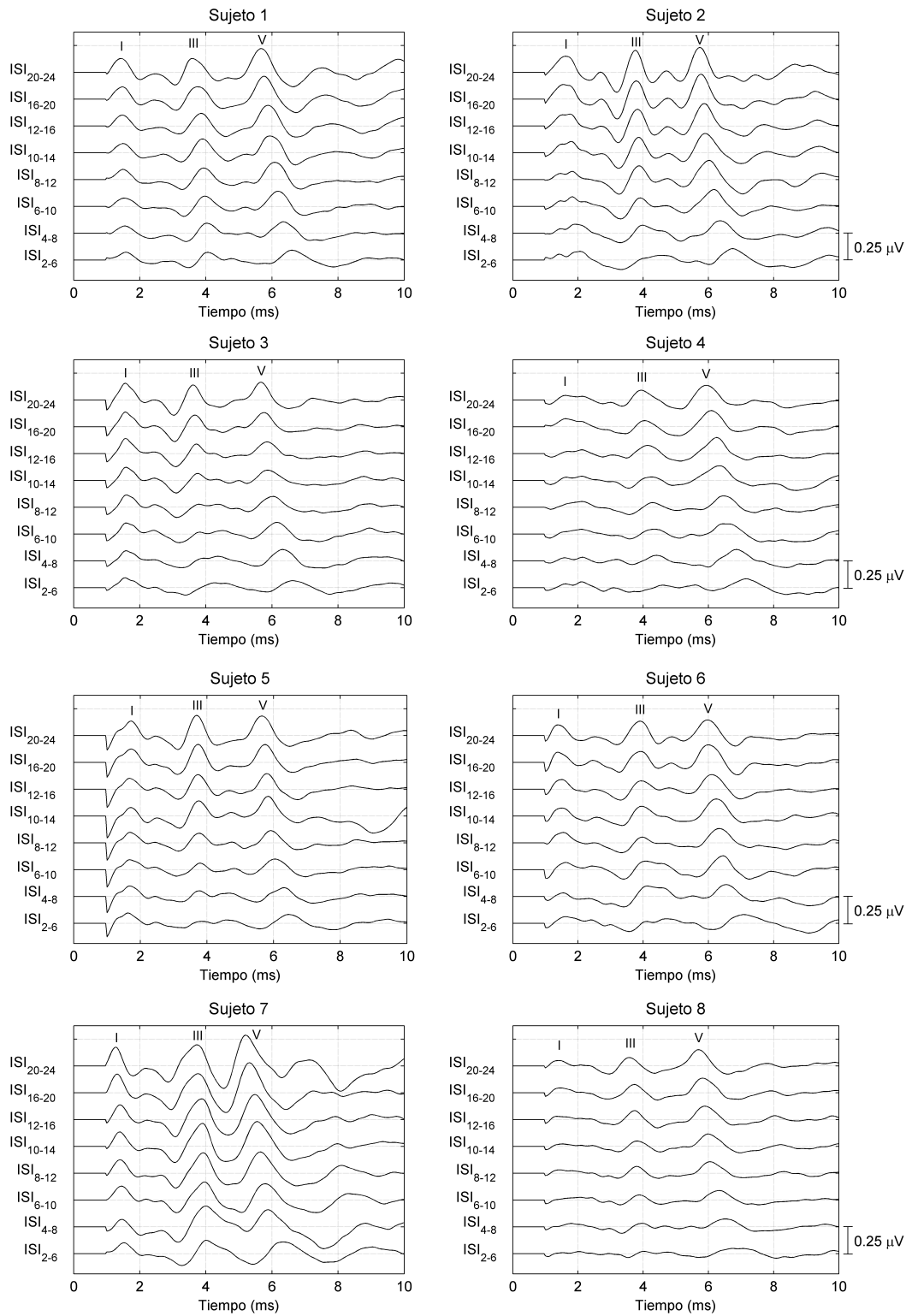


Figura 4.11: Señales ABR registradas sobre 8 sujetos normoyentes. Estas respuestas se han obtenido mediante la técnica RSA en las tasas de estimulación ISI_{20-24} , ISI_{16-20} , ISI_{12-16} , ISI_{10-14} , ISI_{8-12} , ISI_{6-10} , ISI_{4-8} y ISI_{2-6} , considerando 20 000 respuestas en el proceso de promediado.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

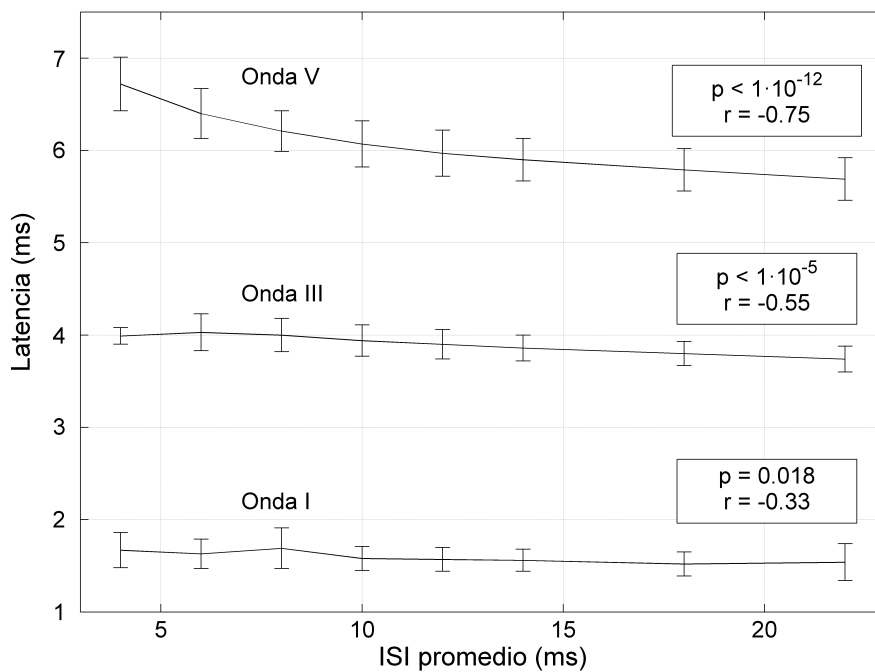


Figura 4.12: Latencias de las ondas I, III y V registradas utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación. Esta gráfica representa los valores promedio de 8 sujetos y las barras de error representan la desviación estándar. Los coeficientes de correlación r y el valor de p se muestran en la figura.

4.4. Evaluación de la técnica I-RSA

La evaluación de la técnica I-RSA se ha realizado mediante el análisis de señales ABR y MLR reales y sintetizadas de forma computacional a varias tasas de estimulación utilizando las técnicas *randomized stimulation and averaging* (RSA) e *iterative - randomized stimulation and averaging* (I-RSA) en diferentes configuraciones de registro. En esta sección se presentan los resultados de esta evaluación.

4.4.1. Material y métodos

El procedimiento de registro de AEPs consistió en la presentación de estímulos auditivos a los sujetos y en el registro de sus respuestas eléctricas asociadas. La estimulación del sistema auditivo se realizó de forma monaural por clics monofásicos de 0.1 ms de duración en polaridad de rarefacción utilizando un auricular de inserción (ER-3A Etymotic Research, Elk Grove Village, IL) y el sistema de registro presentado en la sección 3.4.1. Durante el proceso de registro, los sujetos estuvieron sentados de forma cómoda con la intención de minimizar las interferencias de origen miogénico. Los EEGs se registraron mediante electrodos de superficie Ag/AgCl colocados en la parte superior de la frente (activo), en la parte inferior de la frente (tierra) y en la mastoides ipsilateral (referencia). Las impedancias entre-electrodos fueron medidas por debajo de 5 k Ω en todos los registros. Los EEG se amplificaron por 86 dB y fueron filtrados paso banda por un filtro de 24 dB/Octava de ancho de banda [150-3500] Hz para señales ABR y [0.5-3500] Hz para señales MLR. La señal registrada fue muestreada a 25 kHz, filtrada digitalmente (orden 4, ancho de banda: [300-3000] Hz para señales ABR y [30-1000] Hz para señales MLR). Las señales digitales fueron procesadas con algoritmos implementados en Matlab. En el procesamiento de señal, no se procesaron las tramas cuyo valor máximo superó $\pm 10 \mu V$. Algunos de estos registros tuvieron lugar en el Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España) y otros en el Royal South Hants Hospital (Southampton, Reino Unido).

Dieciséis sujetos, 10 hombres y 6 mujeres, de edades comprendidas entre 19 y 46 años (de media y desviación estándar 30 ± 6 años) se reclutaron para este estudio. Ningún participante mostró síntomas de disfunción auditiva, presentando

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

umbrales de audición audiométrica de 20 dB HL o menos para tonos puros entre 250 y 8000 Hz. Los sujetos fueron voluntarios y fueron informados en detalle sobre el protocolo experimental y posibles efectos adversos del test. Los sujetos #S1 - #S8 participaron en el estudio con señales ABR, y los sujetos #S9 - #S16 participaron en el estudio de señales MLR. Las técnicas RSA e I-RSA se implementaron conforme están descritas en la sección 4.2 de este capítulo. El número total de iteraciones en la técnica I-RSA fue $I = 20$, el factor de corrección fue $\alpha = 0,8$, y la longitud de la ventana de promediación fue de 10 ms para señales ABR ($J = 250$ muestras) y de 100 ms para señales MLR ($J = 2500$ muestras). Las secuencias de estimulación aleatorizada utilizadas en este estudio se construyeron conforme a distribuciones uniformes de probabilidad, en donde el ISI de una secuencia de estimulación ISI_{a-b} varía de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre 'a' y 'b' ms.

El primer experimento consiste en un análisis de las interferencias asociadas a respuestas adyacentes superpuestas tanto en señales ABR y MLR reales como simuladas de forma computacional obtenidas a diferentes tasas de estimulación con las técnicas RSA e I-RSA en diferentes condiciones de jitter. El objetivo de este estudio es analizar el rendimiento de la técnica I-RSA, y analizar los efectos de las interferencias asociadas a respuestas solapadas en señales ABR y MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA cuando la cantidad de jitter es mayor, igual o menor que la duración del periodo dominante de las componentes de las señales ABR/MLR.

Para el estudio de señales ABR, se utilizaron secuencias de estimulación a las tasas de 71 Hz (8500 estímulos), 83 Hz (10 000 estímulos), 100 Hz (12 000 estímulos), 125 Hz (15 000 estímulos), 167 Hz (20 000 estímulos), 250 Hz (30 000 estímulos) y 300 Hz (36 000 estímulos), utilizando distribuciones de jitter mayores (4 ms), iguales (2 ms) e inferiores (0.6 ms) al periodo dominante de las señales ABR (2 ms) [Delgado & Ozdamar, 1994; Rudell, 1987]. El registro de señales MLR se realizó mediante secuencias de estimulación generadas a las tasas de 8 Hz (2000 estímulos), 20 Hz (2400 estímulos), 40 Hz (4800 estímulos), 67 Hz (8000 estímulos), 100 Hz (12 000 estímulos) y 125 Hz (15 000 estímulos), utilizando distribuciones de jitter mayores (50 ms), iguales (25 ms), e inferiores (16 ms) al periodo dominante de las señales MLR (25 ms) [Galambos *et al.*, 1981; Pastor

et al., 2002; Picton *et al.*, 1992; Pratt, 2007]. El número variable de estímulos utilizados en estas secuencias de estimulación se fijó para lograr un compromiso entre la duración del test y la calidad de las respuestas. En el estudio de señales ABR, se ha utilizado una ventana de promediación de 25 ms ($J = 625$ muestras) para expandir el análisis de las interferencias producidas por solapamiento de respuestas fuera de la ventana estándar de promediación (10 ms).

El blanking digital utilizado en la técnica RSA en todas las señales ABR y MLR fue de 1 ms ($[-0.2$ a $0.8]$ ms). En el estudio con señales simuladas de forma computacional, se utilizaron como plantillas señales ABR y MLR reales de alta calidad. La plantilla utilizada para el estudio de señales ABR se registró sobre el sujeto #S8 (hombre, 26 años), utilizando 20 000 estímulos presentados a 70 dB nHL con una secuencia de estimulación ISI_{20-24} (45 Hz). La plantilla utilizada para el estudio de señales MLR se registró sobre el sujeto #S9 (hombre, 28 años), con estímulos presentados a 70 dB nHL con una secuencia de estimulación $ISI_{117-133}$ (8 Hz) de 10 000 estímulos. Se sintetizaron diferentes EEGs de forma artificial realizando la convolución de las plantillas ABR y MLR con cada secuencia de estimulación de este estudio, y se realizó la estimación de las plantillas mediante las técnicas RSA e I-RSA a partir de los EEGs sintetizados para cada tasa de estimulación y condición de jitter. Los EEGs sintetizados de forma artificial no incluyen artefactos de ruido que típicamente están presentes en el registro de AEPs reales, tales como interferencias derivadas de la actividad miogénica del sujeto o interferencias de origen electromagnético. Las únicas interferencias que están involucradas en este estudio son las producidas por las respuestas adyacentes superpuestas, las cuales se han estimado como el error cuadrático medio (RMS: *root mean square*) de las diferencias entre las plantillas originales y las estimaciones obtenidas por cada técnica. En el estudio con señales reales, las señales ABR y MLR se registraron sobre el sujeto #S9 (hombre, 28 años) utilizando estímulos presentados a 70 dB nHL. Las señales ABR y MLR reales se obtuvieron mediante las técnicas RSA e I-RSA.

El segundo experimento incluye un análisis de latencias y amplitudes de las principales componentes de señales reales ABR y MLR obtenidas a diferentes tasas de estimulación con las técnicas RSA e I-RSA en un conjunto de 8 sujetos normoyentes para el estudio de señales ABR (6 hombres y 2 mujeres, de

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

edades comprendidas entre 16 y 36 años), y un conjunto diferente de 8 sujetos normoyentes para el estudio de señales MLR (4 hombres y 4 mujeres, de edades comprendidas entre 23 y 46 años). Las señales ABR se obtuvieron utilizando estímulos presentados a 70 dB nHL a las tasas de 45, 56, 71, 83, 100, 125, y 250 Hz (20 000 estímulos en todas las tasas), utilizando distribuciones del jitter de 4 ms (mayor que el periodo dominante de las componentes de las señales ABR). Las señales MLR se obtuvieron mediante estímulos presentados a 70 dB nHL a las tasas de 8 Hz (2000 estímulos), 20 Hz (2400 estímulos), 40 Hz (4800 estímulos), 67 Hz (8000 estímulos), 100 Hz (12 000 estímulos) y 125 Hz (15 000 estímulos), utilizando distribuciones de jitter de 16 ms (menores que el periodo dominante de las componentes de las señales MLR). El número variable de estímulos utilizado en estas secuencias de estimulación permitió el registro de señales MLR de suficiente calidad en un tiempo apropiado de registro. Las latencias (L_{pico}) se midieron como la diferencia en milisegundos entre el comienzo del estímulo y el valor máximo del pico. En señales ABR, las amplitudes (A_{pico}) se midieron en microvoltios como la diferencia entre el valor máximo del pico y el siguiente valle; y en señales MLR, las amplitudes se midieron como la diferencia entre las componentes negativa y positiva de cada onda [Burkard & Don, 2007; Hall, 2007; Pratt, 2007]. Las diferencias entre la morfología de los AEPs obtenidos con las técnicas RSA e I-RSA se analizaron mediante un t -test pareado para las diferencias de latencias ($L_{RSA} - L_{I-RSA}$) y mediante un test pareado de Wilcoxon para el ratio de amplitudes calculado conforme a $A_{RSA}/A_{I-RSA} - 1$, utilizando un nivel de significación $\alpha = 0,05$ en ambos análisis.

4.4.2. Resultados

4.4.2.1. Experimento 1

Las figuras 4.13-4.18 muestran señales ABR y MLR reales y simuladas de forma computacional obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando distribuciones de jitter mayores, iguales e inferiores al periodo dominante de las señales ABR y MLR. En las señales ABR, la ventana de promediación de 25 ms permite el estudio de las interferencias asociadas a respuestas adyacentes fuera de la ventana estándar de promediación (10 ms). En

el estudio con señales simuladas, las señales utilizadas como plantillas se muestran debajo de cada figura. Las principales componentes de estos AEPs están señalados sobre la plantilla. El nivel de interferencias asociadas a respuestas superpuestas se ha estimado en cada técnica como el valor RMS de las diferencias entre la plantilla y las señales obtenidas por las técnicas RSA e I-RSA.

El estudio con señales simuladas muestra que las estimaciones de las señales ABR y MLR por la técnica RSA son precisas cuando la distribución del jitter es mayor que el periodo dominante de las señales ABR y MLR. Las señales ABR correspondientes a una distribución del jitter de 4 ms y las señales MLR correspondientes a una distribución del jitter de 50 ms presentan una morfología similar a la de sus plantillas correspondientes (con latencias y amplitudes de sus componentes similares). Cuando la distribución del jitter es igual al periodo dominante de las componentes ABR y MLR (jitter de 2 ms en ABRs y 25 ms en MLRs) las señales ABR y MLR estimadas por la técnica RSA presentan pequeñas diferencias con la morfología de la plantilla como consecuencia de las interferencias asociadas a respuestas superpuestas. Por ejemplo, algunos picos aparecen fuera de la ventana de promediación en señales ABR, y la onda I a 125 Hz, la onda II a 167 Hz, y las ondas I, III y VII a 250 Hz están ligeramente sobreestimadas. Los efectos de las interferencias asociadas con respuestas superpuestas se manifiestan especialmente cuando el jitter es menor que el periodo dominante de las señales ABR y MLR, por ejemplo, para un jitter de 0.6 ms en ABRs y 16 ms en MLRs. En estas distribuciones de jitter, a tasas inferiores a 100 Hz las señales ABR estimadas con RSA concuerdan exactamente con forma de onda de la plantilla, sin embargo, se observa una forma de onda similar a una señal ABR entre las latencias 10 y 25 ms como consecuencia de las interferencias asociadas a respuestas superpuestas. Conforme aumenta la tasa de estimulación, estas componentes adicionales (que son una consecuencia de las interferencias, y no son parte de la respuesta) aparecen en las latencias de las componentes de las señales ABR (primeros 10 ms), y producen una contaminación de la respuesta que no puede reducirse mediante la promediación. Algunos de estos efectos son la sobreestimación de las ondas I, V y VII a 250 Hz, y la onda II a 300 Hz. Adicionalmente, esta figura muestra que las señales ABR obtenidas para un jitter de 0.6 ms presentan diferencias notables de calidad entre diferentes segmentos de la respuesta, y deter-

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

minados segmentos de la respuesta no pudieron ser obtenidos como consecuencia del blanking digital.

El análisis de los efectos de respuestas superpuestas en señales MLR muestra diferencias significativas entre los MLRs obtenidos con RSA y la plantilla. A 20 Hz, estos efectos producen la sobreestimación de la componente P_b y la generación de un pico adicional alrededor de 80 ms. A 40 Hz, los efectos de respuestas superpuestas producen una sobreestimación significativa de las componentes N_a , P_a , N_b y P_b , generándose además un pico adicional alrededor de 80 ms. Estos efectos son una consecuencia de la resonancia generada cuando los componentes se encuentran en fase (ocurren en el mismo tiempo relativo al comienzo del estímulo) y se superponen [Bohórquez & Ozdamar, 2008]. Este fenómeno generalmente se conoce como 40-Hz event-related potential (ERP) y fue descrito por primera vez por Galambos *et al.* [1981]. Las latencias de las componentes se han estimado correctamente a las tasas de 20 Hz y 40 Hz. En las tasas de 67 Hz, 100 Hz y 125 Hz las interferencias asociadas con respuestas superpuestas producen la subestimación de las amplitudes de todas las componentes. La subestimación de la amplitud de la componente P_b a estas tasas produce una subestimación de su latencia.

El estudio con señales simuladas muestra que la técnica I-RSA permite estimar de forma precisa el AEP (o la plantilla) en todas las condiciones de registro. Las señales ABR y MLR obtenidas con I-RSA presentan la misma morfología que la plantilla, siendo las interferencias asociadas con respuestas superpuestas en I-RSA menores que $0.01 \mu V_{RMS}$ en las señales ABR y MLR en todas las tasas de estimulación y condiciones de jitter.

El análisis de la morfología de señales ABR y MLR reales obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA es consistente con el estudio de señales simuladas. Este estudio muestra que no existen diferencias significativas entre las señales ABR y MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA cuando el jitter de las secuencias de estimulación es mayor (4 ms para ABRs y 50 ms para MLRs) e igual (2 ms para ABRs y 25 ms para MLRs) al periodo dominante de las señales ABR y MLR.

Las señales ABR reales obtenidas con RSA para un jitter de 0.6 ms en las tasas 71, 83, 100 y 125 Hz presentan componentes adicionales de una morfología similar a una señal ABR que aparecen en las latencias 10 a 25 ms. A tasas supe-

Jitter 4 ms

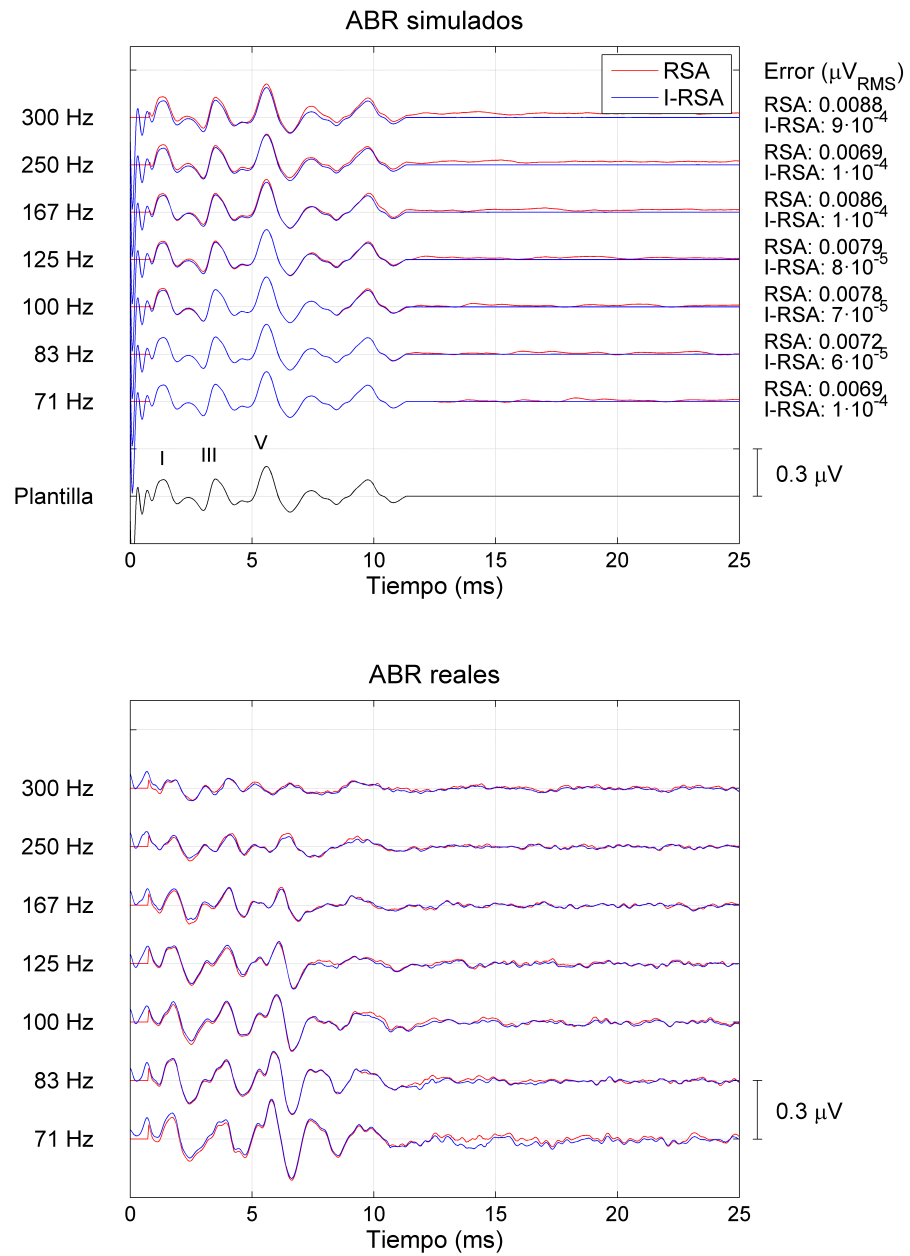


Figura 4.13: Señales ABR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (4 ms) mayor que el periodo dominante de las señales ABR (2 ms).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

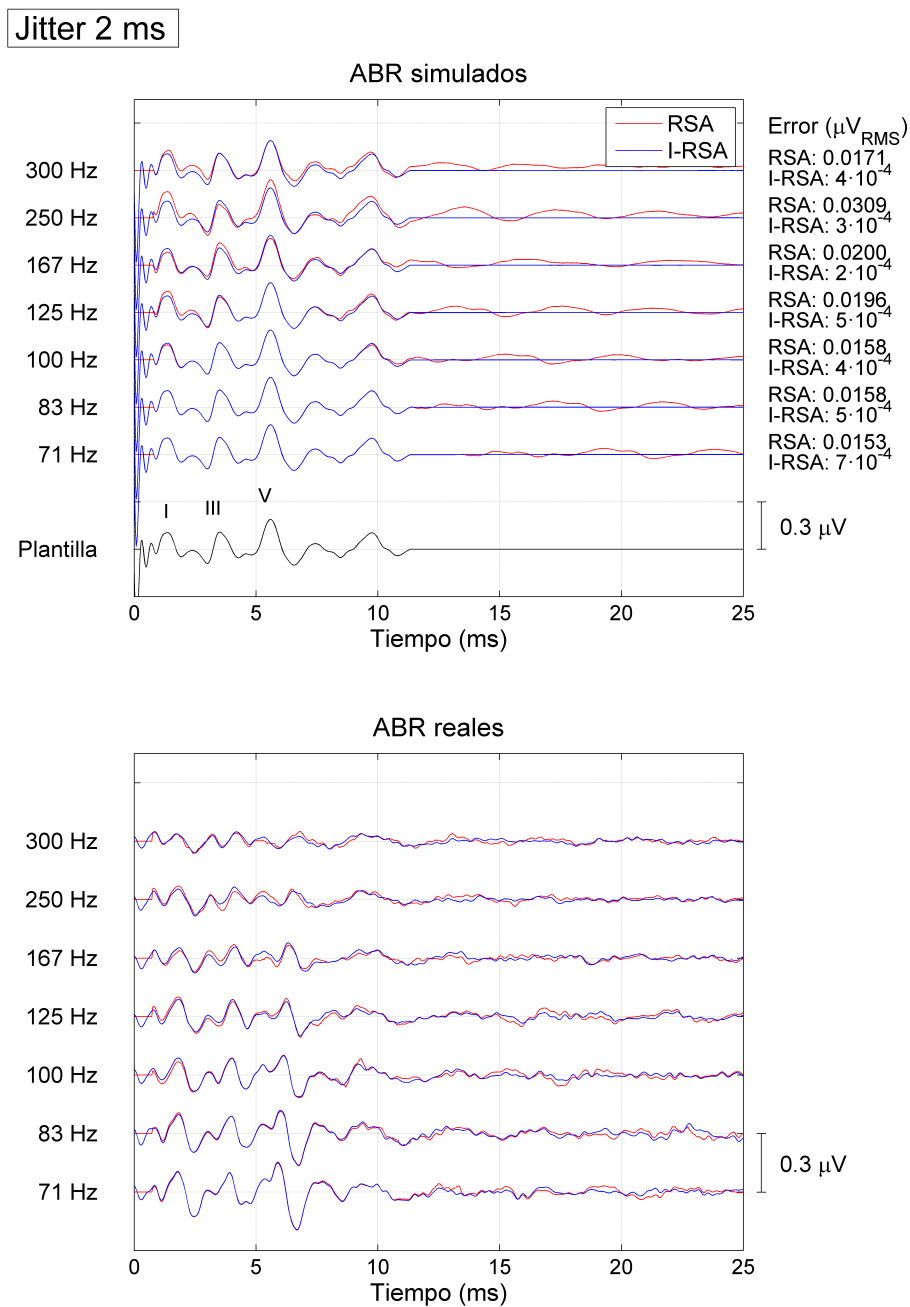


Figura 4.14: Señales ABR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter igual al periodo dominante de las señales ABR (2 ms).

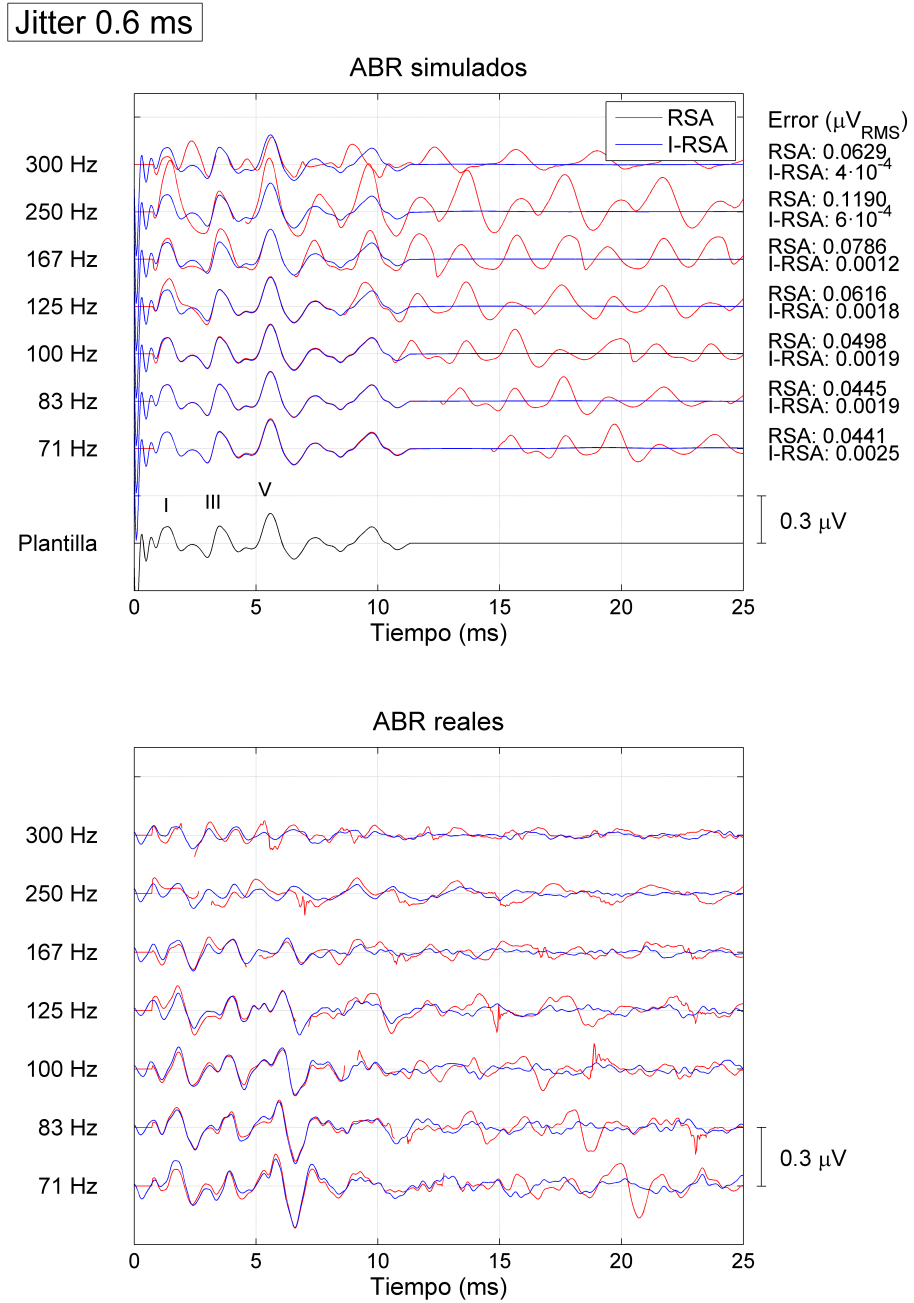


Figura 4.15: Señales ABR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (0.6 ms) menor que el periodo dominante de las señales ABR (2 ms).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

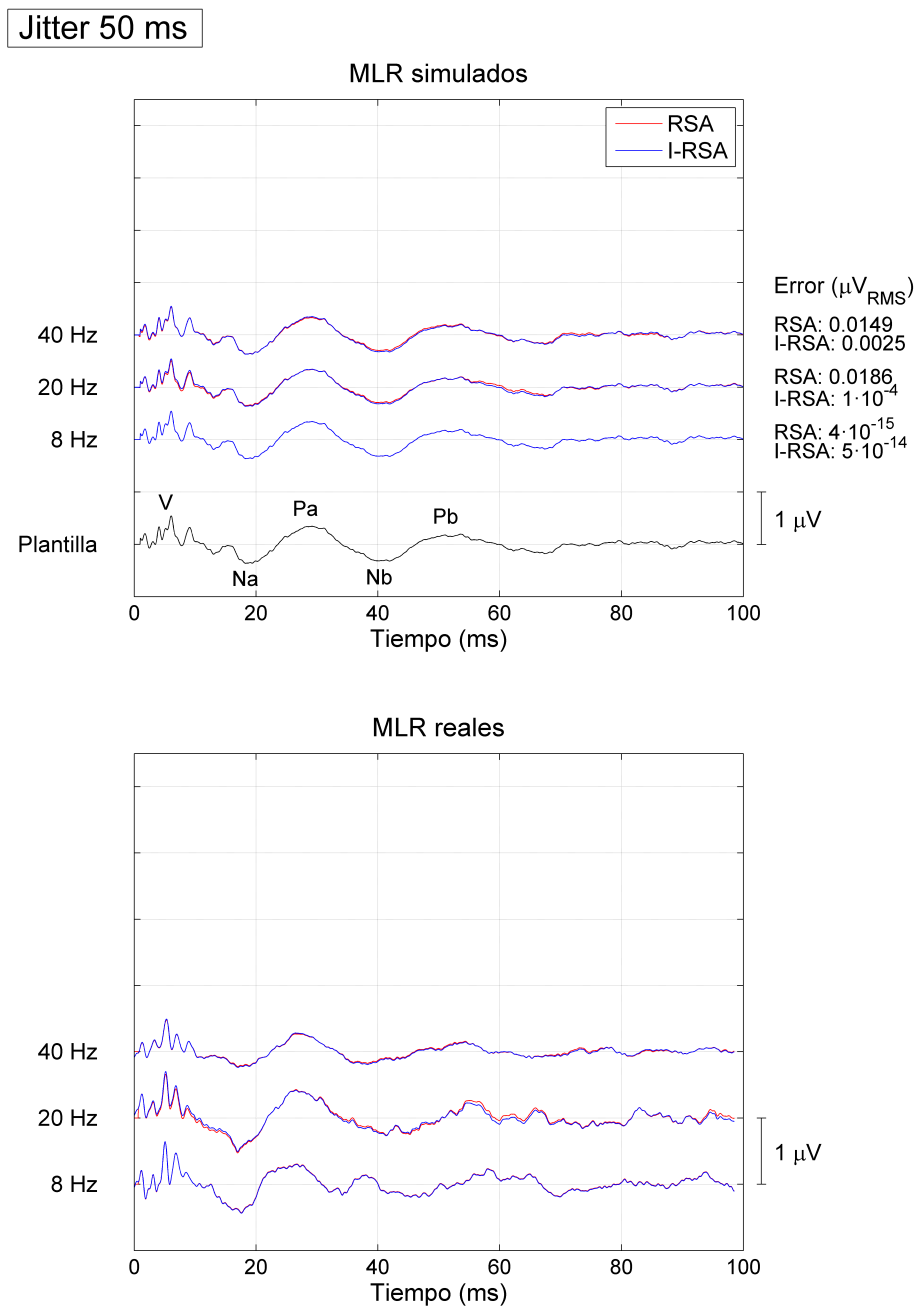


Figura 4.16: Señales MLR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (50 ms) mayor que el periodo dominante de las señales MLR (25 ms).

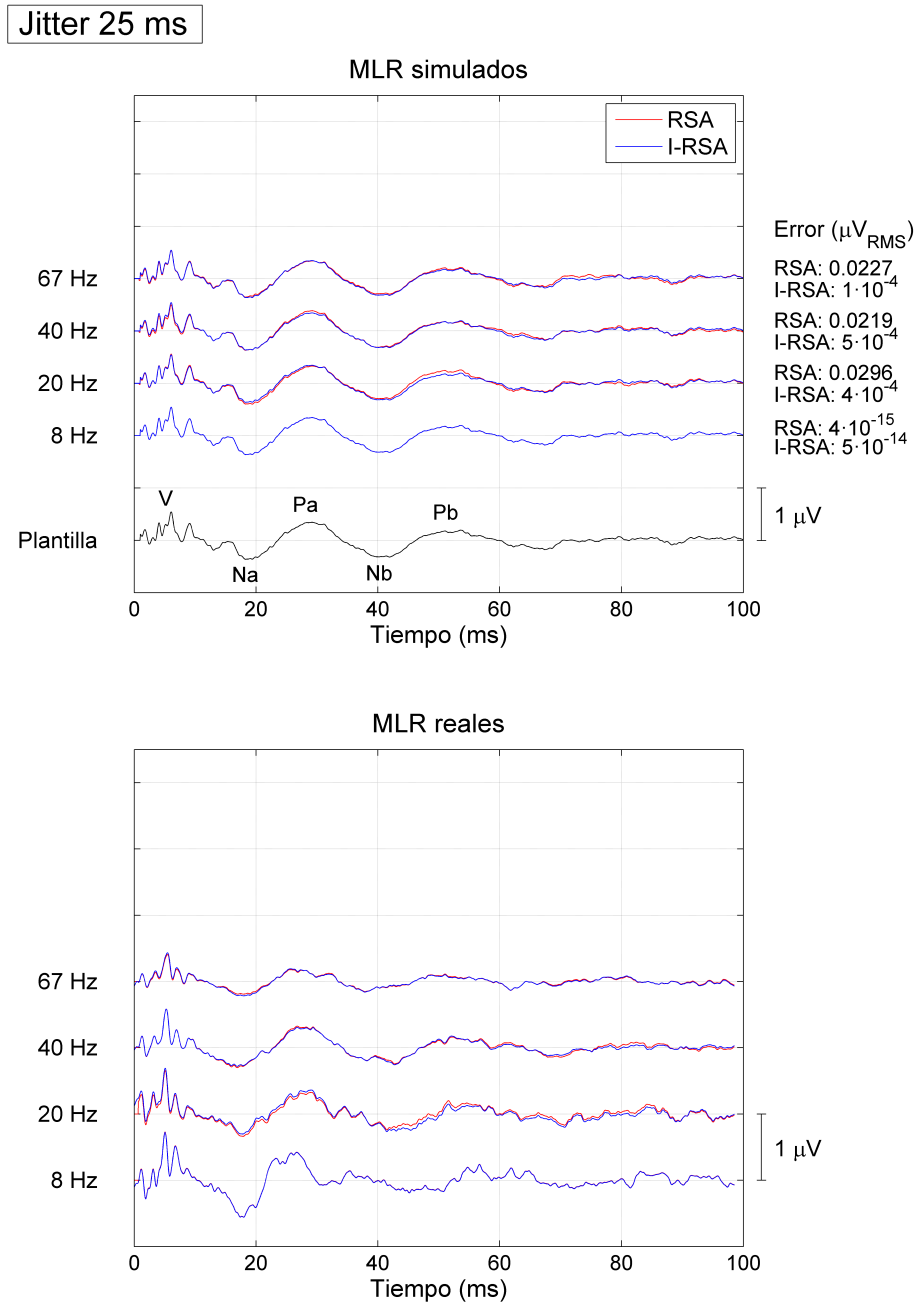


Figura 4.17: Señales MLR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter igual al periodo dominante de las señales MLR (25 ms).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

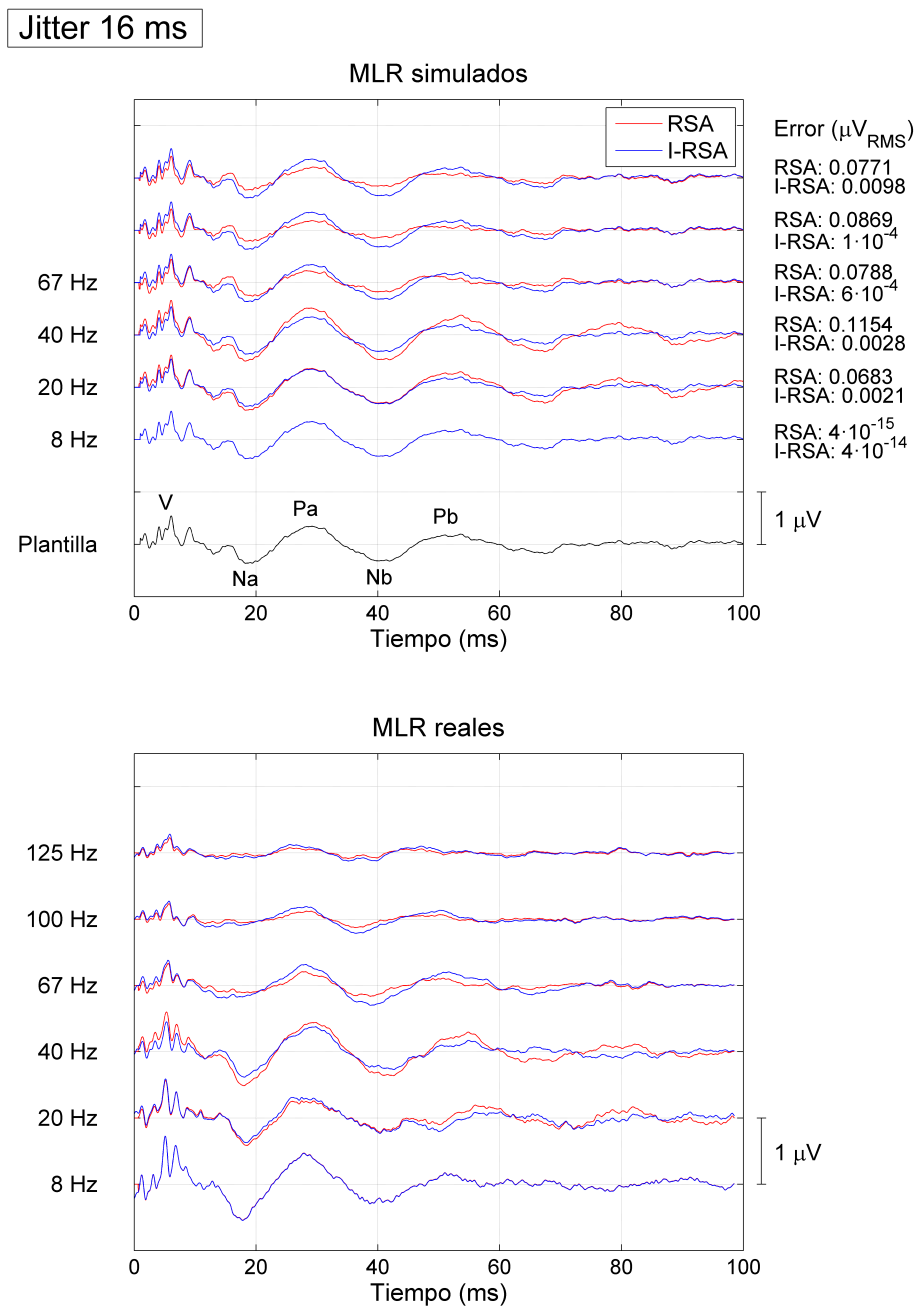


Figura 4.18: Señales MLR reales y simuladas obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación utilizando secuencias con una distribución del jitter (16 ms) menor que el periodo dominante de las señales MLR (25 ms).

riores a 100 Hz, estas componentes adicionales (que no son parte de la respuesta) aparecen dentro de los primeros 10 ms de la ventana de promediación y contaminan la respuesta, produciendo por ejemplo, la sobreestimación de la onda I a 125 Hz, de la onda II a 167 Hz, y de la onda IV a 250 Hz. Por el contrario, las señales ABR obtenidas con la técnica I-RSA no presentan ninguna componente adicional, y los cambios en la morfología de las señales ABR conforme aumenta la tasa de estimulación es consistente con estudios previos: conforme aumenta la tasa de estimulación, la amplitud de las componentes disminuye y su latencia incrementa (en mayor medida las componentes más centrales) como consecuencia de la adaptación neuronal [Burkard *et al.*, 1990; Lasky, 1997; Valderrama *et al.*, 2014e].

Las señales MLR reales obtenidas con RSA e I-RSA para un jitter de 16 ms muestran diferencias notables, consistentes con el análisis de simulación computacional. Considerando las señales obtenidas con I-RSA como referencia, la componente P_b de la señal MLR obtenida con RSA a 20 Hz está sobreestimada, las componentes N_a-P_a y N_b-P_b están sobreestimadas a 40 Hz, y las componentes N_a-P_a y N_b-P_b están subestimadas en las tasas 67 Hz, 100 Hz y 125 Hz. Estos resultados indican (a) que el rendimiento de la técnica RSA es apropiado cuando el jitter de la secuencia de estimulación es mayor que el periodo dominante de las señales ABR y MLR, y (b) que la técnica I-RSA reduce las interferencias asociadas a respuestas superpuestas, lo cual permite estimaciones precisas de señales ABR y MLR independientemente de que el jitter sea mayor o menor que el periodo dominante del AEP.

4.4.2.2. Experimento 2

Las figuras 4.19-4.22 muestran las señales ABR y MLR registradas en dos conjuntos de 8 sujetos normoyentes (16 participantes) a varias tasas de estimulación con las técnicas RSA e I-RSA. La superposición de las señales obtenidas con ambas técnicas en cada condición de registro permite la apreciación de sus diferencias. Este experimento incluye un análisis de amplitudes y latencias de señales ABR y MLR obtenidas con las dos técnicas.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

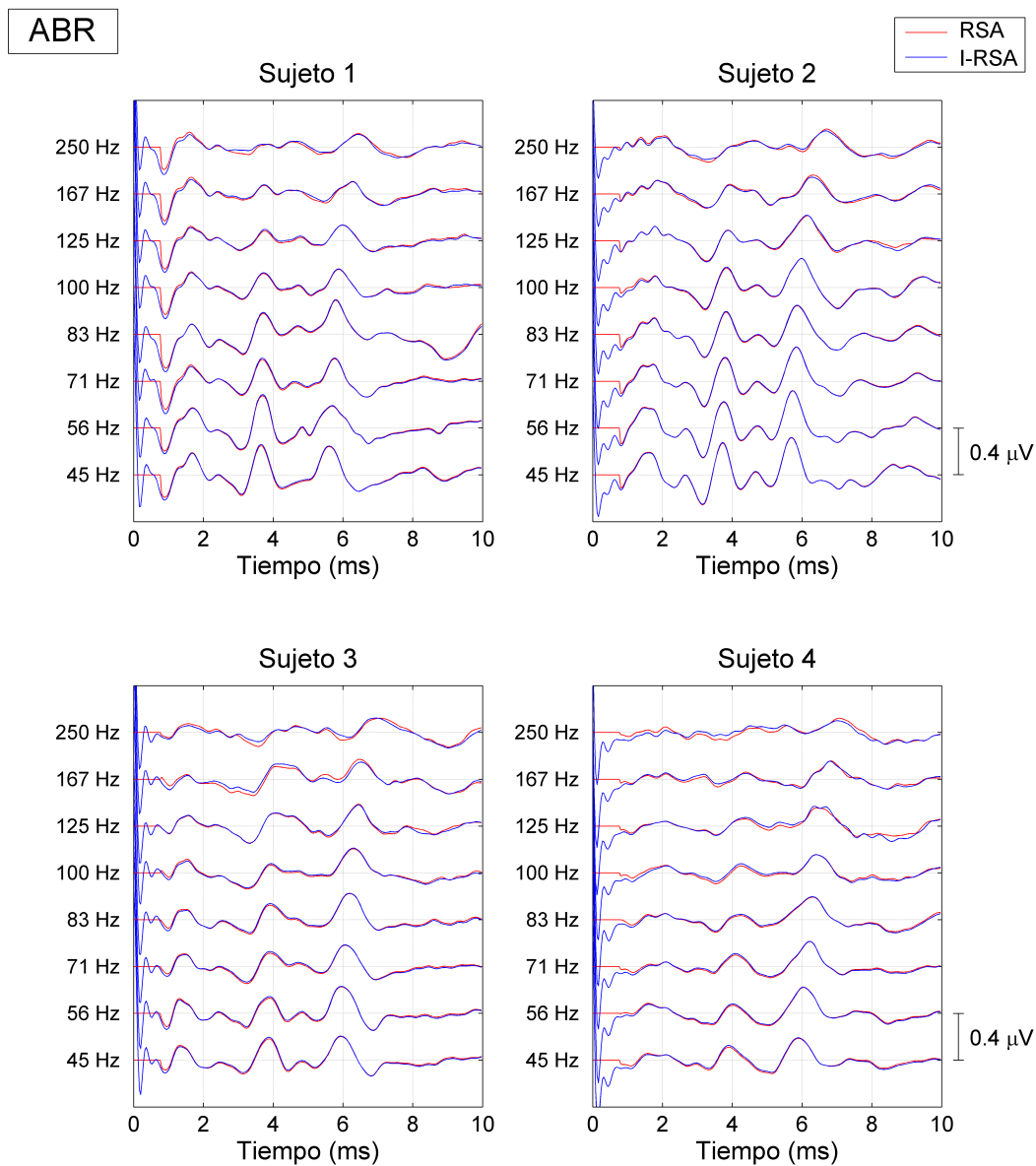


Figura 4.19: Señales ABR de los sujetos #S1-#S4 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnica RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 4 ms (mayor que el periodo dominante de las señales ABR).

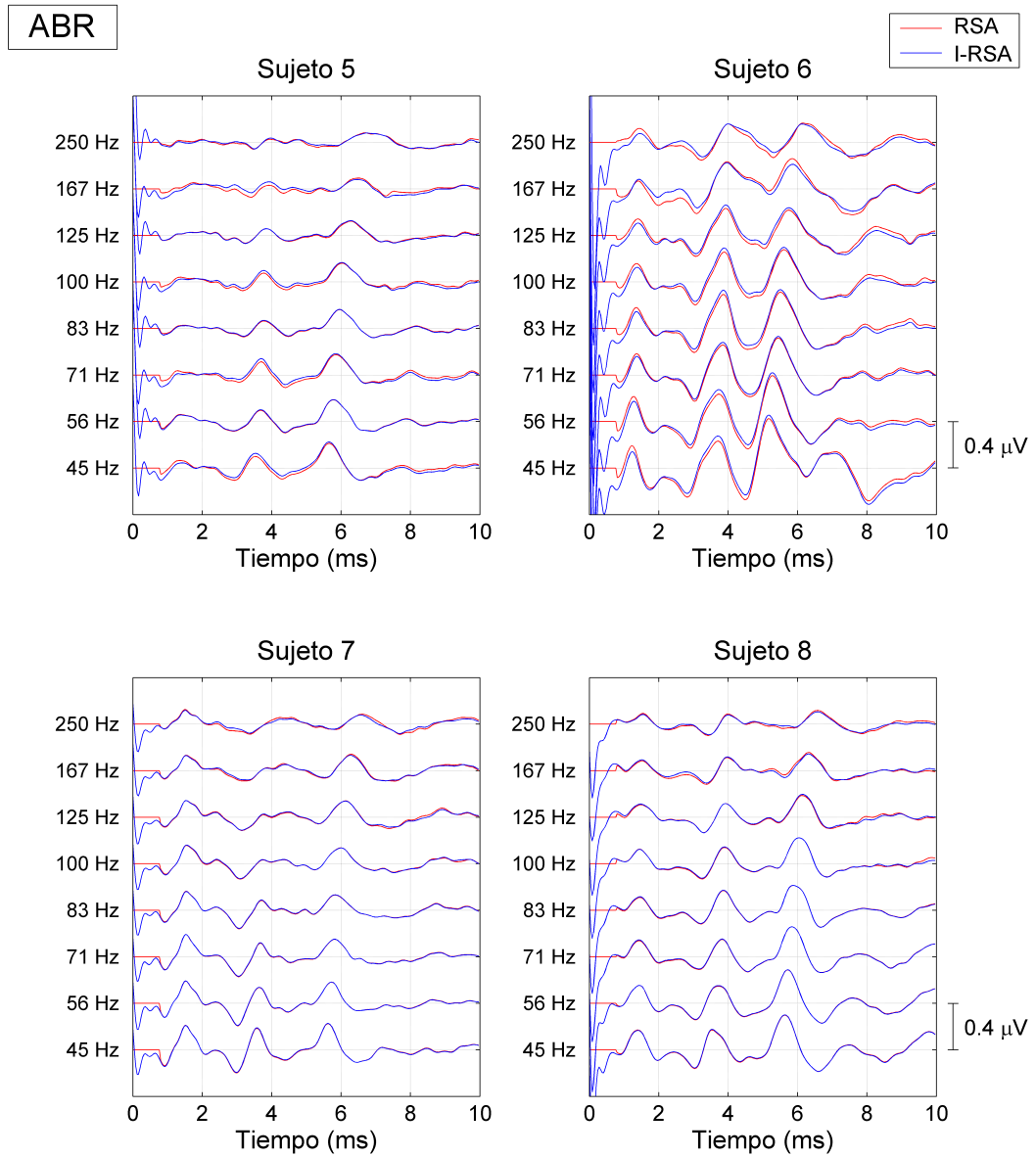


Figura 4.20: Señales ABR de los sujetos #S5-#S8 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 4 ms (mayor que el periodo dominante de las señales ABR).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

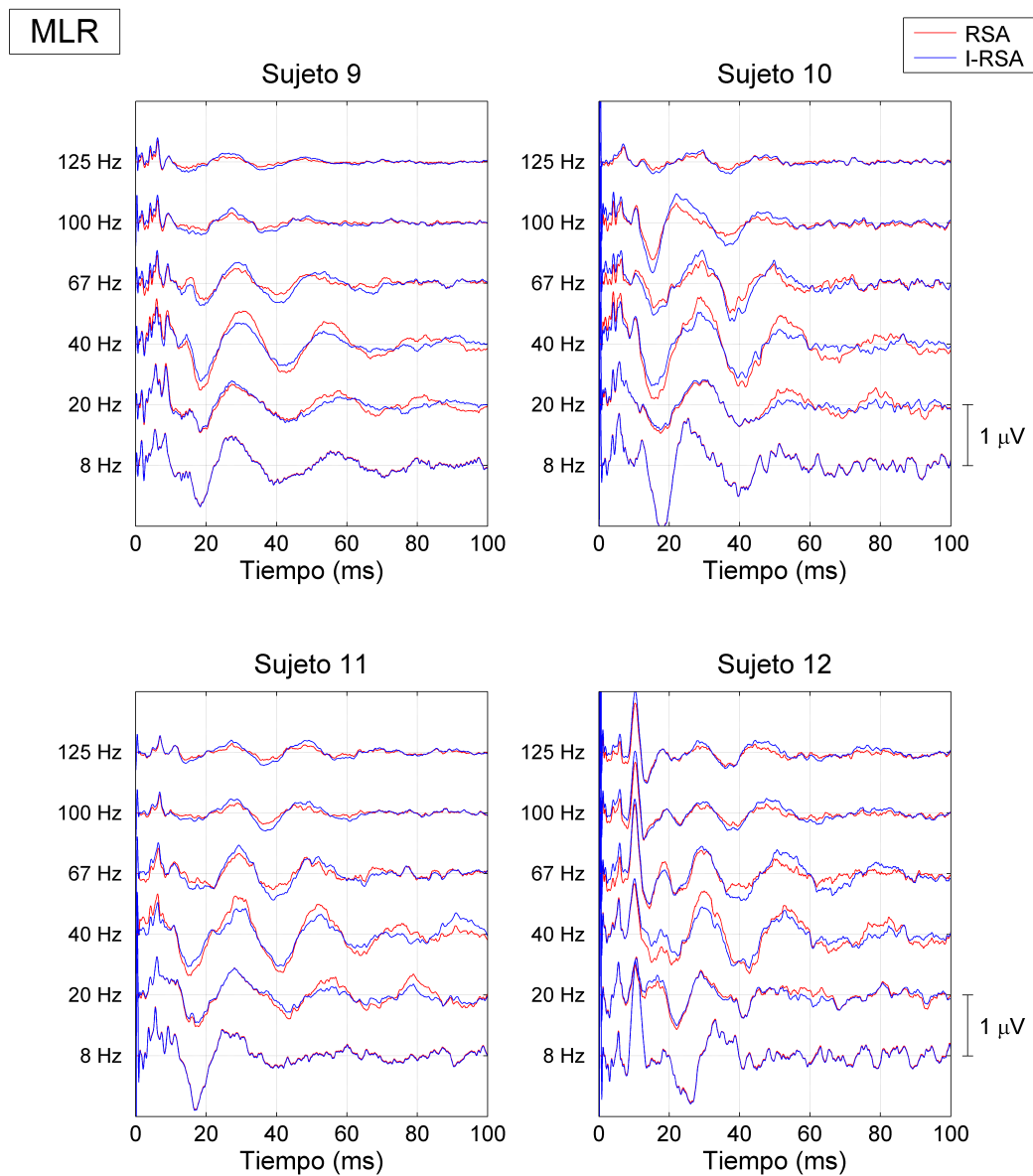


Figura 4.21: Señales MLR de los sujetos #S9-#S12 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 16 ms (inferior que el periodo dominante de las señales MLR).

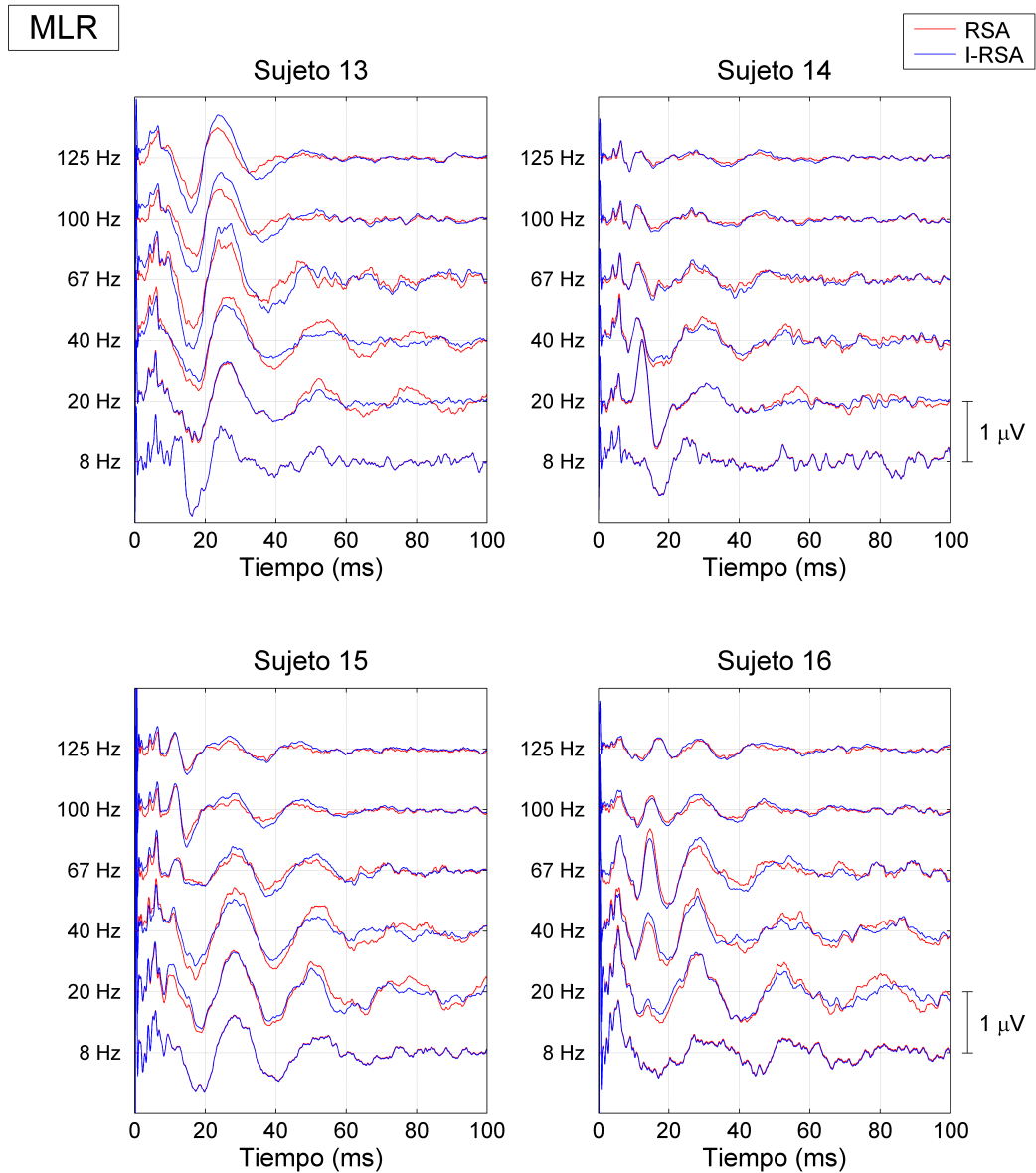


Figura 4.22: Señales MLR de los sujetos #S13-#S16 obtenidas en un conjunto de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de un jitter de 16 ms (inferior que el periodo dominante de las señales MLR).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

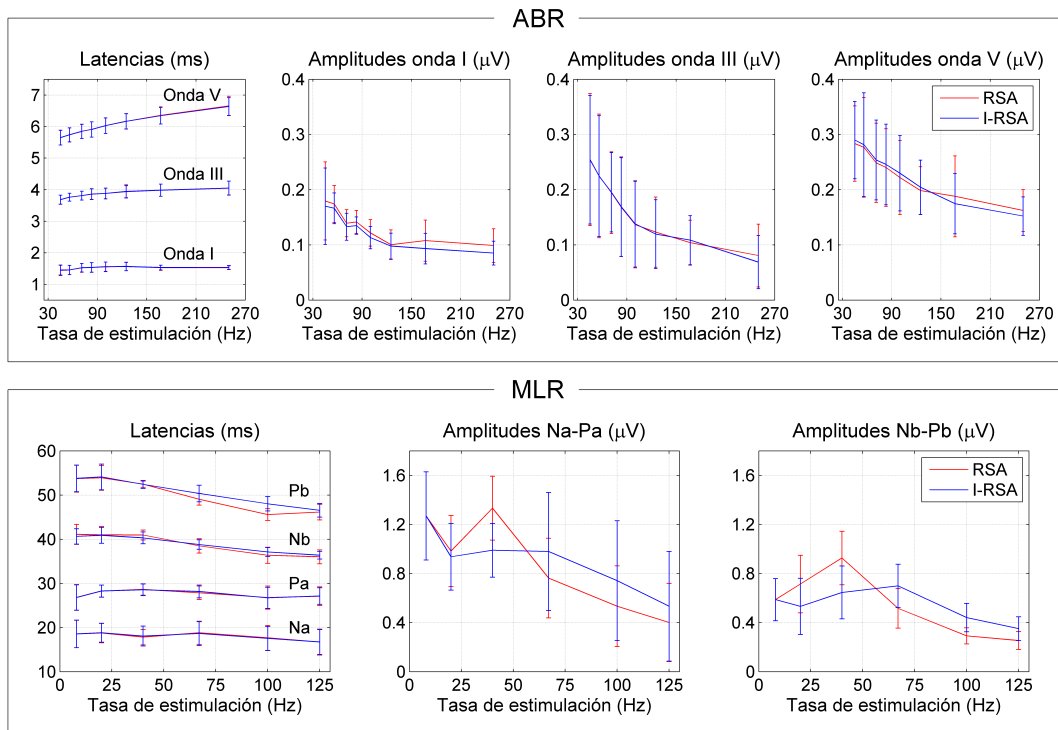


Figura 4.23: Media (y desviación estándar en intervalos de confianza) de las latencias y amplitudes de las principales componentes de señales ABR y MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación.

La figura 4.23 muestra la media (y desviación estándar en barras de error) de las latencias y amplitudes de las componentes más importantes de señales ABR y MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a varias tasas de estimulación. Los valores exactos de estos parámetros están presentados en las tablas 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8. Los valores de estos parámetros estimados tanto en señales ABR como señales MLR con la técnica I-RSA se ajustan a otros estudios que utilizan las técnicas MLS y CLAD [Bell *et al.*, 2001, 2002; Lasky, 1984; Leung *et al.*, 1998; Lina-Granade *et al.*, 1993; Ozdamar *et al.*, 2007; Stone *et al.*, 2009]. La gran desviación estándar del análisis de amplitudes de este estudio indica una gran variabilidad entre sujetos en términos de amplitud. Con respecto a señales ABR, el análisis de latencias y amplitudes de las ondas I, III y V indica que conforme aumenta la tasa de estimulación: (a) la latencia de la onda I experimenta un desplazamiento positivo casi insignificante, (b) la latencia de la onda III experimenta

un desplazamiento positivo moderado, (c) la latencia de la onda V incrementa de manera más abrupta, y (d) la amplitud de todas las ondas disminuye, lo cual concuerda con otros estudios [Jiang *et al.*, 2009; Pratt & Sohmer, 1976; Yagi & Kaga, 1979]. El análisis de latencias y amplitudes de señales MLR obtenidas con la técnica I-RSA a varias tasas de estimulación muestra que conforme aumenta la tasa de estimulación: (a) la latencia de las componentes N_a y P_a permanece casi constante, (b) la latencia de las componentes N_b y P_b disminuye, (c) la amplitud de la componente N_a-P_a disminuye, y (d) la amplitud de la componente N_b-P_b incrementa a 40 y 67 Hz y disminuye en otras tasas.

La comparación de las latencias y amplitudes de los AEPs obtenidos con las técnicas RSA e I-RSA se muestra en las tablas 4.9 y 4.10. Estas tablas muestran la media (y desviación estándar en barras de error) de las diferencias de latencias y el ratio de amplitudes entre los AEPs obtenidos con las técnicas RSA e I-RSA. Los resultados mostrados en la tabla 4.9 indican que las medidas de L_I , L_{III} , y L_V con las técnicas RSA e I-RSA son muy similares. Este análisis también muestra que las diferencias entre las estimaciones de A_I , A_{III} , y A_V por ambas técnicas son inferiores al 10%, con la excepción de la estimación de A_I a 167 y 250 Hz, y A_{III} a 250 Hz, en donde RSA sobreestima la amplitud en un factor de un 15%, 14% y 18% respectivamente. El mismo análisis con señales MLR (tabla 4.10) revela que es estadísticamente comparable la estimación de latencias de todos los parámetros en todas las tasas de estimulación realizadas por las técnicas RSA e I-RSA. Tan sólo la estimación de L_{P_b} a 100 Hz muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas de 2.44 ms (en promedio). Por el contrario, el análisis de $A_{N_a-P_a}$ y $A_{N_b-P_b}$ muestra diferencias estadísticamente significativas entre las estimaciones de estos parámetros por ambas técnicas. A 20 Hz, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las estimación de $A_{N_a-P_a}$, pero $A_{N_b-P_b}$ es sobreestimado por RSA en un factor de 41%, en promedio. A 40 Hz, tanto $A_{N_a-P_a}$ como $A_{N_b-P_b}$ son sobreestimados por RSA en un factor de 36% y 48% respectivamente, como consecuencia de la superposición de la componente P_b con la componente P_a [Bohórquez & Ozdamar, 2008]. A 67 Hz y tasas superiores, RSA produce una subestimación estadísticamente significativa de los parámetros $A_{N_a-P_a}$ y $A_{N_b-P_b}$ superior al 20%. Los resultados de este análisis se pueden observar de manera gráfica en las figuras 4.19-4.22 y 4.23.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

Rate	L_I	L_{III}	L_V	A_I	A_{III}	A_V
45 Hz	1.44 (0.16)	3.68 (0.15)	5.65 (0.23)	0.18 (0.07)	0.25 (0.12)	0.28 (0.07)
56 Hz	1.45 (0.15)	3.76 (0.13)	5.74 (0.22)	0.17 (0.03)	0.22 (0.11)	0.28 (0.09)
71 Hz	1.52 (0.14)	3.81 (0.14)	5.85 (0.23)	0.14 (0.02)	0.19 (0.07)	0.25 (0.07)
83 Hz	1.54 (0.15)	3.86 (0.17)	5.91 (0.24)	0.14 (0.02)	0.17 (0.09)	0.24 (0.07)
100 Hz	1.55 (0.15)	3.88 (0.17)	6.03 (0.25)	0.12 (0.02)	0.14 (0.08)	0.22 (0.07)
125 Hz	1.57 (0.13)	3.94 (0.19)	6.17 (0.24)	0.10 (0.03)	0.12 (0.06)	0.20 (0.04)
167 Hz	1.53 (0.08)	3.98 (0.19)	6.36 (0.27)	0.11 (0.04)	0.10 (0.04)	0.19 (0.07)
250 Hz	1.53 (0.06)	4.05 (0.22)	6.66 (0.31)	0.10 (0.03)	0.08 (0.06)	0.16 (0.04)

Tabla 4.5: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales ABR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S1 a #S8) utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación. Las señales ABR de este estudio se muestran en las figuras 4.19 y 4.20.

Rate	L_I	L_{III}	L_V	A_I	A_{III}	A_V
45 Hz	1.45 (0.16)	3.68 (0.14)	5.65 (0.23)	0.17 (0.07)	0.25 (0.12)	0.29 (0.07)
56 Hz	1.46 (0.15)	3.76 (0.12)	5.74 (0.22)	0.17 (0.03)	0.22 (0.11)	0.28 (0.09)
71 Hz	1.53 (0.13)	3.81 (0.14)	5.85 (0.23)	0.13 (0.02)	0.20 (0.07)	0.25 (0.07)
83 Hz	1.53 (0.15)	3.86 (0.17)	5.91 (0.24)	0.14 (0.02)	0.17 (0.09)	0.25 (0.07)
100 Hz	1.56 (0.15)	3.88 (0.17)	6.03 (0.25)	0.11 (0.02)	0.14 (0.08)	0.23 (0.07)
125 Hz	1.56 (0.13)	3.94 (0.21)	6.17 (0.24)	0.10 (0.02)	0.12 (0.06)	0.20 (0.05)
167 Hz	1.53 (0.07)	3.98 (0.19)	6.34 (0.26)	0.09 (0.03)	0.11 (0.04)	0.17 (0.05)
250 Hz	1.54 (0.06)	4.05 (0.22)	6.64 (0.28)	0.09 (0.02)	0.07 (0.05)	0.15 (0.03)

Tabla 4.6: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales ABR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S1 a #S8) utilizando la técnica I-RSA a varias tasas de estimulación. Las señales ABR de este estudio se muestran en las figuras 4.19 y 4.20.

Rate	L_{N_a}	L_{P_a}	L_{N_b}	L_{P_b}	$A_{N_a-P_a}$	$A_{N_b-P_b}$
8 Hz	18.57 (3.11)	26.79 (2.88)	41.10 (2.27)	53.72 (3.07)	1.27 (0.36)	0.59 (0.17)
20 Hz	18.75 (2.20)	28.25 (1.39)	40.99 (1.89)	53.89 (2.82)	0.98 (0.29)	0.71 (0.23)
40 Hz	17.84 (1.76)	28.63 (1.28)	40.96 (1.14)	52.47 (0.69)	1.33 (0.26)	0.93 (0.22)
67 Hz	18.82 (2.64)	27.87 (1.54)	38.50 (1.62)	49.05 (1.33)	0.76 (0.32)	0.52 (0.16)
100 Hz	17.67 (2.82)	26.80 (2.62)	36.37 (1.83)	45.58 (1.32)	0.53 (0.33)	0.29 (0.07)
125 Hz	16.72 (2.96)	27.10 (2.12)	36.02 (1.58)	46.14 (1.78)	0.40 (0.32)	0.25 (0.07)

Tabla 4.7: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales MLR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S9 a #S16) utilizando la técnica RSA a varias tasas de estimulación. Las señales MLR de este estudio se muestran en las figuras 4.21 y 4.22.

Rate	L_{N_a}	L_{P_a}	L_{N_b}	L_{P_b}	$A_{N_a-P_a}$	$A_{N_b-P_b}$
8 Hz	18.57 (3.12)	26.83 (2.90)	40.65 (1.73)	53.78 (3.01)	1.27 (0.36)	0.59 (0.17)
20 Hz	18.83 (2.14)	28.28 (1.36)	40.89 (1.79)	54.11 (2.92)	0.94 (0.27)	0.53 (0.23)
40 Hz	18.09 (2.24)	28.54 (1.32)	40.31 (1.34)	52.41 (0.91)	0.99 (0.22)	0.65 (0.22)
67 Hz	18.66 (2.70)	28.18 (1.46)	38.80 (1.06)	50.36 (1.88)	0.98 (0.48)	0.70 (0.18)
100 Hz	17.55 (2.73)	26.73 (2.40)	37.12 (1.00)	48.03 (1.63)	0.74 (0.49)	0.44 (0.12)
125 Hz	16.74 (2.82)	27.15 (1.87)	36.39 (0.86)	46.56 (1.53)	0.53 (0.45)	0.35 (0.10)

Tabla 4.8: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) medidas en ms y amplitudes (A) medidas en μV de las principales componentes de señales MLR registradas en 8 sujetos normoyentes (#S9 a #S16) utilizando la técnica I-RSA a varias tasas de estimulación. Las señales MLR de este estudio se muestran en las figuras 4.21 y 4.22.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

Tasa de estimulación	L_I (ms)	L_{III} (ms)	L_V (ms)
45 Hz	-0.01 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.01)
56 Hz	0.00 (0.00)	0.00 (0.01)	-0.01 (0.00)*
71 Hz	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)
83 Hz	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
100 Hz	-0.01 (0.01)*	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
125 Hz	0.00 (0.01)	-0.01 (0.02)	0.00 (0.01)
167 Hz	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.01 (0.03)
250 Hz	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.02 (0.05)
Tasa de estimulación	A_I (μV)	A_{III} (μV)	A_V (μV)
45 Hz	0.05 (0.04)*	0.00 (0.01)	-0.02 (0.02)**
56 Hz	0.05 (0.05)*	0.00 (0.01)	-0.02 (0.01)**
71 Hz	0.05 (0.04)	-0.01 (0.01)	-0.02 (0.01)**
83 Hz	0.05 (0.05)	0.00 (0.01)	-0.02 (0.01)**
100 Hz	0.07 (0.05)*	-0.01 (0.02)*	-0.04 (0.03)**
125 Hz	0.02 (0.06)	0.03 (0.06)	-0.02 (0.07)
167 Hz	0.15 (0.14)	-0.03 (0.13)	0.06 (0.07)
250 Hz	0.14 (0.10)	0.18 (0.17)	0.07 (0.05)*

Tabla 4.9: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las diferencias de latencias expresadas en milisegundos ($L_{RSA} - L_{I-RSA}$) y el ratio de amplitudes (estimadas como $A_{RSA}/A_{I-RSA} - 1$) entre señales ABR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA. Las diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas están expresadas con asteriscos (*: p -value < 0,05; **: p -value < 0,01).

Tasa de estimulación	L_{N_a} (ms)	L_{P_a} (ms)	L_{N_b} (ms)
8 Hz	0.00 (0.06)	-0.04 (0.07)	0.45 (1.31)
20 Hz	-0.08 (0.21)	-0.03 (0.10)	0.11 (0.22)
40 Hz	-0.24 (0.64)	0.09 (0.22)	0.65 (1.44)
67 Hz	0.16 (0.31)	-0.30 (0.43)	-0.30 (0.76)
100 Hz	0.13 (0.24)	0.07 (0.42)	-0.76 (1.18)
125 Hz	-0.03 (0.22)	-0.05 (0.50)	-0.37 (0.92)
Tasa	L_{P_b} (ms)	$A_{N_a-P_a}$ (μV)	$A_{N_b-P_b}$ (μV)
8 Hz	-0.05 (0.14)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
20 Hz	-0.19 (0.26)	0.05 (0.05)	0.41 (0.26)*
40 Hz	0.06 (0.44)	0.36 (0.10)**	0.48 (0.21)**
67 Hz	-1.31 (1.59)	-0.21 (0.06)**	-0.27 (0.10)**
100 Hz	-2.44 (2.72)*	-0.27 (0.06)**	-0.33 (0.05)**
125 Hz	-0.41 (1.22)	-0.23 (0.11)**	-0.27 (0.08)**

Tabla 4.10: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las diferencias de latencias expresadas en milisegundos ($L_{RSA} - L_{I-RSA}$) y el ratio de amplitudes (estimadas como $A_{RSA}/A_{I-RSA} - 1$) entre señales MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA. Las diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas están expresadas con asteriscos (*: p -value $< 0,05$; **: p -value $< 0,01$).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

4.5. Análisis de la reducción del tiempo de exploración mediante la técnica RSA

Para evaluar si el uso de altas tasas de estimulación permite reducir el tiempo de registro para obtener un AEP de calidad equivalente a la técnica convencional (CONV) es necesario abordar una serie de factores. En primer lugar, el beneficio del incremento de la tasa de estimulación (aumento de calidad del registro por considerar un mayor número de respuestas promediadas en el mismo intervalo de tiempo) debe compensar la pérdida de calidad producida por la disminución de la amplitud de las componentes del AEP debido al efecto de la adaptación. Para que este factor sea favorable, la amplitud de las componentes debe reducirse en un factor inferior a 1.414 por cada vez que dobla la tasa de estimulación, considerando que la SNR aumenta en proporción a la raíz cuadrada del número de respuestas promediadas. En segundo lugar, existe una pérdida de 3 dB asociada al uso de la técnica basada en el coeficiente de correlación para determinar de forma objetiva la calidad de un registro. Esta técnica de evaluación requiere el doble de sweeps registrados para poder implementarse, lo cual dobla el tiempo de registro, o de manera equivalente, esta técnica tiene asociada una pérdida de 1.414 (o 3 dB) de SNR del AEP registrado al realizar la estimación de la calidad comparando registros obtenidos con la mitad de las respuestas obtenidas. En tercer lugar, a tasas suficientemente altas determinados segmentos del EEG pueden pertenecer a varios sweeps, por lo que los segmentos de ruido dejan de ser totalmente independientes. Si los segmentos de ruido están parcialmente correlados, la SNR no incrementará proporcionalmente con la raíz cuadrada del número de respuestas promediadas, sino a un valor inferior. En cuarto lugar, el jitter de la secuencia de estimulación puede derivar en que cada estímulo no evoque el mismo AEP, lo cual derivaría de nuevo en una disminución de la mejora de la SNR con el número de respuestas promediadas. Hasta la fecha, no se conoce ningún estudio que haya incorporado estos cuatro apartados. Thornton & Slaven [1993] utilizaron la amplitud de la onda V, y asumieron que la SNR incrementa en proporción a la raíz cuadrada del número de respuestas promediadas. En su estudio observaron que la técnica *maximum length sequence* (MLS) era más eficiente que la técnica CONV a una tasa de 10 Hz. Sin embargo, este argumento es discutible ya que apenas

son significativos los cambios en la onda V para tasas de hasta 30-50 Hz, y por tanto, el uso de una tasa de estimulación tan baja no permite una comparación apropiada. En el estudio de Burkard *et al.* [1996b] se compararon ABRs obtenidos con la técnica CONV y MLS en un abanico amplio de tasas de estimulación (10 a 1000 Hz), a varios niveles de intensidad (90 dB peak SPL [pSPL] y 20 dB sensation level [SL]), para varios picos de las señales ABR, en gatos de distintas edades (10 días, 20 días, 30 días y adultos). En este estudio se utilizó el valor promedio de las amplitudes, asumiendo que la SNR aumenta en proporción con la raíz cuadrada del número de respuestas, e incorporando la pérdida asociada al uso de la técnica de correlación cruzada. En la mayor parte de estos análisis, se observó que la tasa de estimulación más eficiente fue la técnica CONV a una tasa de 60 a 90 Hz.

En el estudio que se presenta en esta sección se analiza si la técnica RSA podría permitir la reducción del tiempo de duración del registro de señales ABR. Para este estudio, se han registrado señales ABR a varios niveles de intensidad en un conjunto de 8 sujetos normoyentes utilizando la técnica convencional a una tasa fija de 33 Hz y la técnica RSA a tasas de 125 Hz, utilizando un jitter bajo para evitar que se generen respuestas de distinta morfología. Para cada señal obtenida, se ha evaluado la calidad mediante la técnica objetiva basada en Fsp, la cual no resulta en la pérdida de 3 dB de calidad en las señales registradas. Finalmente, se ha evaluado la reducción del tiempo de exploración para cada nivel de intensidad entre señales de la misma calidad obtenidas en ambos escenarios (CONV a 33 Hz y RSA a 125 Hz).

4.5.1. Material y métodos

En este estudio participaron 8 sujetos normoyentes (5 hombres y 3 mujeres, de edades comprendidas entre los 23 y 34 años). La sesión de registro llevada a cabo en cada sujeto consistió en el registro de señales ABR a las intensidades 30, 40, 50, 60 y 70 dB nHL utilizando (a) la técnica convencional (CONV) a una tasa de estimulación fija 33 Hz (ISI₃₃), y (b) la técnica RSA a una tasa de estimulación de 125 Hz con un jitter de 4 ms (ISI₆₋₁₀). Todos los registros tuvieron una duración de 1 minuto, por lo que en la técnica CONV se registraron

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

2000 *sweeps* (sw) y en la técnica RSA se registraron 7500 sw en cada escenario. El proceso de registro de los EEGs y la implementación de las técnicas CONV y RSA se realizó conforme está descrito en el capítulo 3 y en la sección 4.2.1 de esta memoria de tesis. Los EEGs obtenidos a 125 Hz con la técnica RSA se procesaron offline utilizando un número variable de sweeps, obteniéndose de este modo señales ABR registradas utilizando un tiempo variable de registro. Los tiempos de registro que se consideraron en este estudio fueron 5 s (625 sw), 10 s (1250 sw), 15 s (1875 sw), 20 s (2500 sw), 25 s (3125 sw), 30 s (3750 sw), 35 s (4375 sw), 40 s (5000 sw), 45 s (5625 sw), 50 s (6250 sw), 55 s (6875 sw) y 60 s (7500 sw). La calidad de los registros obtenidos fue evaluada mediante la técnica objetivo basado en F_{sp} , el cual proporciona una estimación de la calidad en términos de SNR dividiendo la potencia de la señal y la varianza de un punto fijo de la ventana de promediación a lo largo de todos los sweeps [Elberling & Don, 1984] (descrito en la sección 2.5.2.3). La estimación de la potencia de la señal se realizó sobre la ventana [1- 10] ms del registro ABR. El punto fijo que se utilizó en la estimación de la varianza fue el correspondiente a 4 ms (muestra 50), por no estar afectado por el blanking digital ni por el solapamiento de respuestas. Generalmente se utiliza $F_{sp} = 3,1$ como umbral para determinar la presencia de respuesta. Finalmente se evaluó la reducción del tiempo de exploración en cada nivel de intensidad comparando las evaluaciones de la calidad promedio de los registros utilizados como control (técnica CONV) y los registros obtenidos con la técnica RSA a un número variable de registros.

4.5.2. Resultados

Las figuras 4.24 - 4.31 muestran las señales ABR registradas en los 8 sujetos que se han utilizado en este estudio. Estas figuras muestran las señales utilizadas como control, obtenidas con la técnica CONV a una tasa de 33 Hz; y las señales utilizadas para el test, obtenidas con la técnica RSA a una tasa de 125 Hz procesando un número variable de respuestas. La evaluación de la calidad de cada señal por la técnica F_{sp} se muestra junto a cada figura. La figura 4.32 muestra la media (y desviación estándar en barras de error) intersujeto de las estimaciones de la calidad proporcionadas por la técnica F_{sp} en cada escenario. La media

y desviación estándar de las evaluaciones de calidad obtenidas en los ABR de control para cada nivel de intensidad están señalados en rojo en las gráficas que muestran las evaluaciones de las señales de test. El análisis de estas figuras indica (a) que tanto utilizando la técnica CONV como la técnica RSA, la calidad de los ABRs tiende a disminuir conforme disminuye la intensidad de estimulación como consecuencia de la adaptación neuronal, que provoca una disminución de la amplitud de las ondas, y por tanto, una disminución de su energía; (b) que la calidad de los ABRs obtenidos en el mismo tiempo de duración de la prueba (1 minuto) es considerablemente mayor en los ABRs obtenidos con la técnica RSA a 125 Hz (7500 sw) que en los obtenidos con la técnica CONV a 33 Hz (2000 sw), en promedio; (c) que la calidad de los ABRs obtenidos con la técnica RSA disminuye conforme disminuye el tiempo de registro a consecuencia de que el ruido disminuye con la raíz cuadrada del número de sweeps promediados (ver sección 2.3.7); y (d) que a bajas intensidades resulta difícil identificar las componentes de las señales ABR en algunos sujetos, por ejemplo, en los sujetos #S2 o #S4. El cruce de los valores promedio de las evaluaciones de calidad en los ABRs obtenidos con la técnica CONV y con la técnica RSA a altas tasas de estimulación representa el tiempo de registro necesario para obtener con RSA a 125 Hz registros ABR de la misma calidad que con la técnica CONV para un tiempo de registro de 1 minuto. La tabla 4.11 muestra el número de sweeps, tiempo de registro y reducción del tiempo de registro que se obtiene para cada nivel de intensidad con la técnica RSA a 125 Hz para obtener registros ABR de la misma calidad que los obtenidos con la técnica CONV para un tiempo de registro de 1 minuto. Esta tabla muestra que, en promedio, la técnica RSA permite obtener señales ABR de una calidad comparable a la obtenida por la técnica CONV reduciendo el tiempo de registro en más del 50 %.

4.6. Discusión

En este capítulo se han descrito las técnicas RSA e I-RSA, las cuales permiten el registro de respuestas ABR y MLR evocadas a altas tasas de estimulación. Ambas técnicas están basadas en estimulación aleatorizada, pudiéndose implementar offline.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

Intensidad	Registros	Tiempo	Reducción del tiempo de registro
70 dB	3544	28.35 s	52.75 %
60 dB	2950	23.60 s	60.67 %
50 dB	3441	27.53 s	54.12 %
40 dB	3057	24.46 s	59.23 %
30 dB	3136	25.09 s	58.18 %

Tabla 4.11: Número de registros, tiempo de registro y reducción del tiempo de registro que se obtiene para cada nivel de intensidad con la técnica RSA a 125 Hz para obtener registros ABR de la misma calidad que los obtenidos con la técnica CONV (33 Hz) para un tiempo de registro de 1 minuto.

La técnica RSA consiste en el promediado de respuestas evocadas auditivas correspondientes a un tren de estímulos cuyos ISI varían de forma aleatorizada conforme a una distribución de probabilidad predefinida (estimulación aleatorizada). Esta técnica incluye un proceso de blanking digital que considera valores nulos las muestras del EEG contaminadas por artefacto de estimulación. El blanking digital conlleva un promediado no uniforme a lo largo de la ventana de promediación, el cual puede derivar en diferencias significativas de calidad entre diferentes segmentos de la respuesta cuando la cantidad del jitter no es suficientemente grande. El promediado del 70 % de las muestras disponibles asegura diferencias de calidad inferiores a 1.55 dB, lo cual resulta apropiado en muchas aplicaciones. El uso de un blanking digital de larga duración, utilizado en estímulos de larga duración, por ejemplo, tonos enventanados, impondría la restricción de una mayor cantidad de jitter para cumplir con esta recomendación, la cual restringiría la implementación de esta técnica en determinados escenarios. Además, RSA no realiza deconvolución, y por tanto, esta técnica necesita reducir las interferencias derivadas de la superposición de respuestas adyacentes. Este tipo de interferencias se pueden reducir mediante la promediación eligiendo una distribución del jitter apropiada.

La técnica I-RSA realiza la estimación y eliminación de las interferencias asociadas a respuestas adyacentes superpuestas mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo. La velocidad de convergencia de esta técnica depende (a) de un factor de corrección (α), (b) de la cantidad de jitter de la secuencia de estimulación y (c) del ISI promedio en comparación con la ventana de promediación.

La decisión de dejar de iterar se puede realizar de forma automática considerando si las diferencias entre estimaciones del AEP sucesivas son despreciables, o análogamente, fijando un número predefinido de iteraciones.

El rendimiento de estas técnicas se ha evaluado mediante una serie de experimentos. En primer lugar, se ha evaluado el impacto de las secuencias de estimulación en registros obtenidos con las técnicas QSD y RSA. Los resultados de este estudio han puesto de manifiesto que las secuencias de estimulación en QSD deben cumplir una serie de restricciones en el dominio de la frecuencia para poder deconvolucionar con éxito respuestas ABR, de otra manera, la respuesta evocada se contaminaría por la amplificación del ruido en el proceso de deconvolución. Por el contrario, RSA no impone ninguna restricción a las secuencias de estimulación en el dominio de la frecuencia, lo cual conlleva a una implementación del proceso más fácil y más flexible.

La técnica RSA se ha comparado, además, con las técnicas QSD y CONV con registros ABR obtenidos a varias tasas de estimulación. Los resultados de este estudio sugieren: (a) que la calidad del registro disminuye conforme disminuye el ISI (cuando la tasa de estimulación aumenta) debido a la reducción de la amplitud de la respuesta; (b) que la calidad de las señales ABR registradas con RSA y CONV es similar, con la ventaja de RSA que puede registrar señales ABR a tasas superiores a 100 Hz; y (c) que la calidad de las respuestas registradas con RSA es ligeramente superior a las obtenidas con QSD, especialmente a altas tasas de estimulación.

Existen dos mecanismos que podrían estar involucrados en la mejora de RSA con respecto a QSD. Por un lado, la calidad de QSD está fuertemente influenciada por la selección de la secuencia de estimulación (*q-sequence*), puesto que la amplificación de ruido en el proceso de deconvolución depende de las características de la *q-sequence* en el dominio de la frecuencia. En este sentido, las respuestas obtenidas con RSA parecen ser más estables e independientes de la secuencia de estimulación. Por otro lado, el procedimiento seleccionado de rechazo de artefacto tiene efectos diferentes en RSA y QSD: puesto que las respuestas en QSD se obtienen mediante la deconvolución de bloques de 16 respuestas, el procedimiento de rechazo de artefacto acepta o rechaza bloques de respuestas en función de la evaluación del ruido de cada bloque. Sin embargo, en el caso de RSA, las respues-

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

tas de cada estímulo pueden ser independientemente aceptadas o rechazadas por la técnica de rechazo de artefacto. Esto resulta en una aplicación más flexible del procedimiento de rechazo de artefacto, puesto que las porciones rechazadas de la promediación son más pequeñas en RSA que en QSD. Consecuentemente, para EEGs de SNR similar, la SNR del EEG correspondiente a las secciones aceptadas sería ligeramente superior con RSA que con QSD, lo cual conllevaría a registros ABR de mayor calidad con RSA que con QSD.

El análisis de latencias y amplitudes medidas sobre registros ABR de alta calidad obtenidos mediante las técnicas RSA, QSD y CONV a varias tasas de estimulación indica que los registros ABR obtenidos con las distintas técnicas son estadísticamente comparables. Los resultados de este análisis de latencias y amplitudes son consistentes con los presentados por otros autores en estudios relacionados cuando otras técnicas se han utilizado para registrar ABR a altas tasas de estimulación, lo cual sugiere que la técnica RSA permite el registro de señales ABR cuando la distribución de jitter es apropiada.

El rendimiento de la técnica I-RSA se ha evaluado mediante dos experimentos con señales ABR y MLR reales y simuladas obtenidas a varias tasas con secuencias de estimulación aleatorizadas de diferentes condiciones de jitter. Estos experimentos han perseguido el doble propósito de (a) analizar los efectos de las interferencias derivadas de respuestas adyacentes solapadas en señales ABR y MLR obtenidas a varias tasas de estimulación con las técnicas RSA e I-RSA utilizando secuencias de estimulación de jitter mayor y menor que el periodo dominante de las componentes ABR/MLR, y (b) validar la técnica I-RSA para registrar señales ABR y MLR a altas tasas de estimulación.

Los resultados de este estudio indican que la técnica RSA puede ser utilizada de forma eficiente en el registro de AEPs siempre y cuando el jitter de las secuencias de estimulación aleatorizada sea mayor que el periodo dominante de las componentes de los AEPs (2 ms en ABR y 25 ms en MLR). Cuando esta premisa no se cumple, las componentes positivas y negativas de las interferencias asociadas con respuestas superpuestas podrían no ser canceladas mediante la promediación, y la estimación del AEP resultante no sería fiable. La limitación de un mínimo jitter en RSA no es una limitación significativa en el registro de señales ABR. En ABR, el jitter en RSA debe ser mayor que 2 ms para obtener

una estimación precisa de la respuesta. Este jitter permitiría, al menos teóricamente, el registro de ABRs a tasas de hasta 1000 Hz (utilizando secuencias de estimulación aleatorizada $ISIS_{0-2}$). Por otro lado, el periodo dominante de mayor duración en señales MLR implica el uso de un jitter mínimo de 25 ms, el cual restringe el uso de RSA en el registro de señales MLR a tasas de hasta 80 Hz (utilizando secuencias de estimulación aleatorizada ISI_{0-25}). Esta tasa de estimulación puede resultar insuficiente en determinadas aplicaciones. El enfoque de I-RSA parece ser una alternativa eficiente a RSA cuando la cantidad de jitter utilizado en las secuencias de estimulación es menor que el periodo dominante del AEP registrado.

En este estudio, se han registrado señales ABR y MLR con la técnica I-RSA a tasas de estimulación significativamente altas: se han registrado señales ABR a tasas de hasta 300 Hz y señales MLR se han registrado por primera vez mediante una técnica basada en estimulación aleatorizada a tasas de hasta 125 Hz. La técnica I-RSA mantiene las ventajas de RSA: (a) permite un control preciso de la distribución del jitter, (b) las secuencias de estimulación son fáciles de generar, y (c) permite un procesamiento individual de respuestas; y adicionalmente, I-RSA no se encuentra tan restringido por el uso de un jitter mínimo. Estas ventajas pueden ser de gran utilidad en numerosas aplicaciones de investigación.

Finalmente, la técnica RSA se ha utilizado para llevar a cabo un estudio que permite evaluar la reducción del tiempo de registro de señales ABR en comparación con la técnica convencional (CONV). Los resultados de este estudio sugieren que la técnica RSA permite una reducción significativa del tiempo de registro de señales ABR cuando el nivel de intensidad es alto, por ejemplo, de 50 a 70 dB; sin embargo, el uso de altas tasas de estimulación provoca la disminución de la amplitud de la respuesta como consecuencia de la adaptación neuronal [Burkard *et al.*, 1990; Lasky, 1997; Valderrama *et al.*, 2014e], por lo que cuando las componentes de los ABRs no son claras (generalmente a bajas intensidades de estimulación), las altas tasas de estimulación dificultan aún más la identificación de la respuesta. El análisis de estos resultados pone de manifiesto que la reducción del tiempo de exploración mediante el uso de altas tasas de estimulación utilizando la técnica RSA podría tener potencial en aplicaciones que requieran altos niveles de estimulación; sin embargo, los beneficios de esta técnica en aplicaciones de screening o

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

en la determinación del umbral de audición no están todavía claros. Se necesitaría un estudio clínico con más sujetos en el que se exploren más tasas de estimulación para alcanzar conclusiones más sólidas.

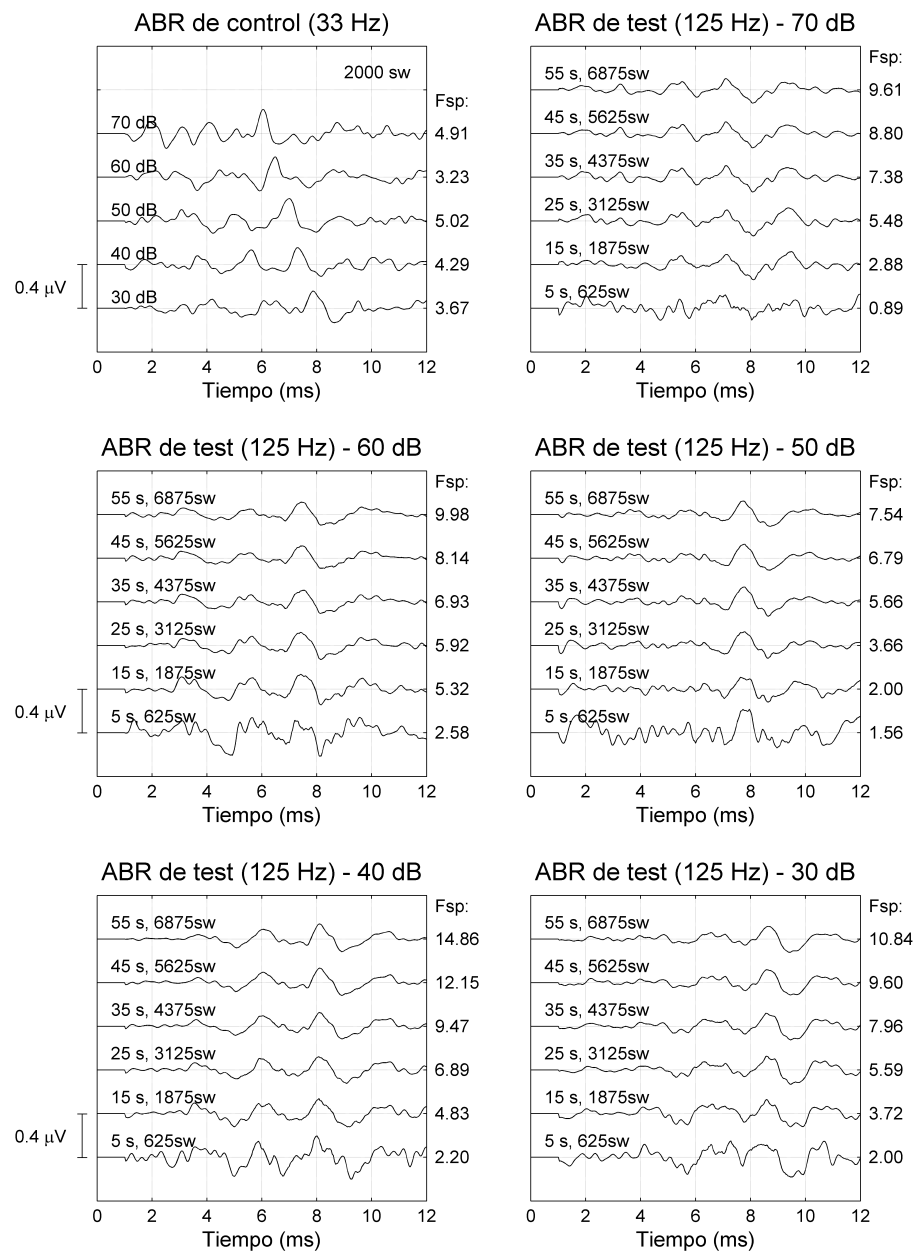


Figura 4.24: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S1 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

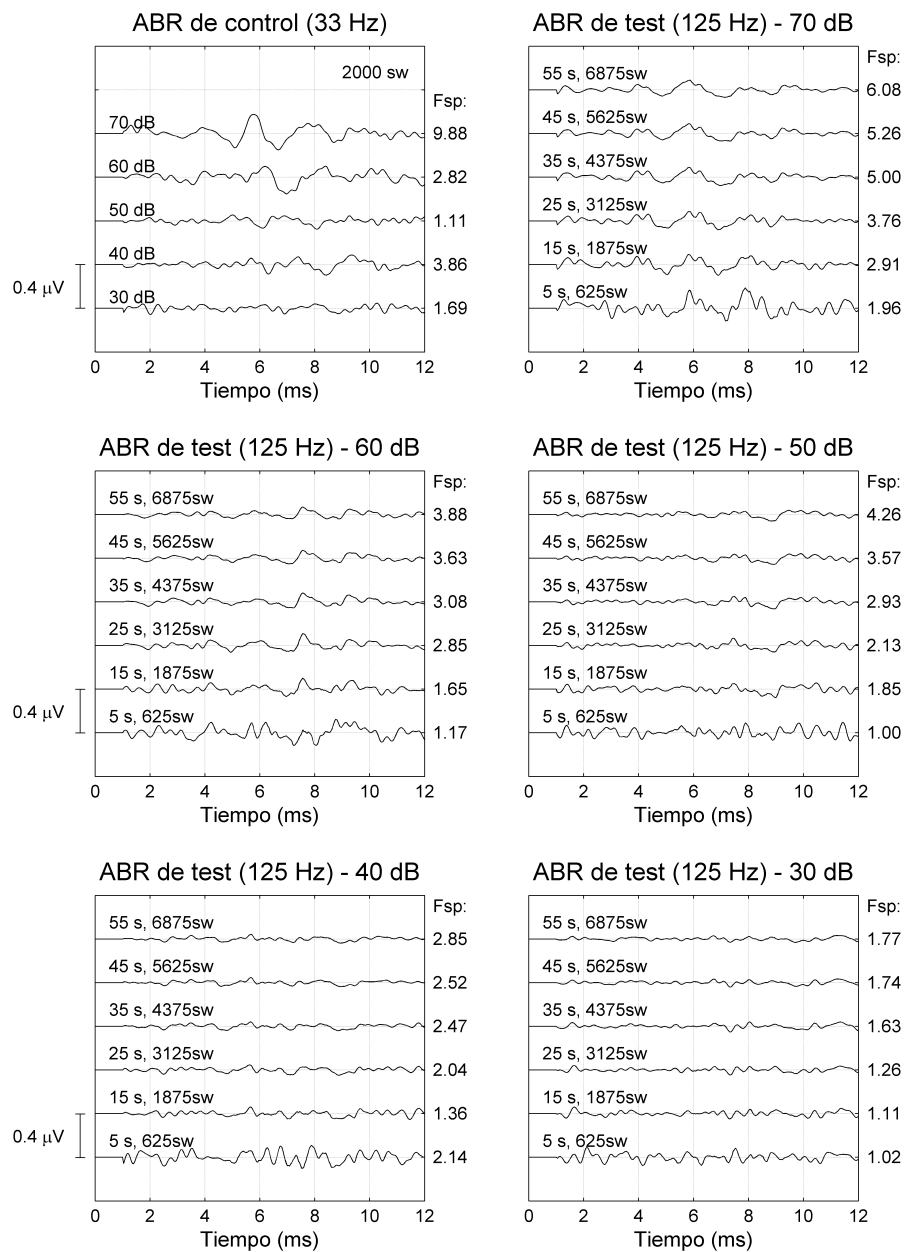


Figura 4.25: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S2 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

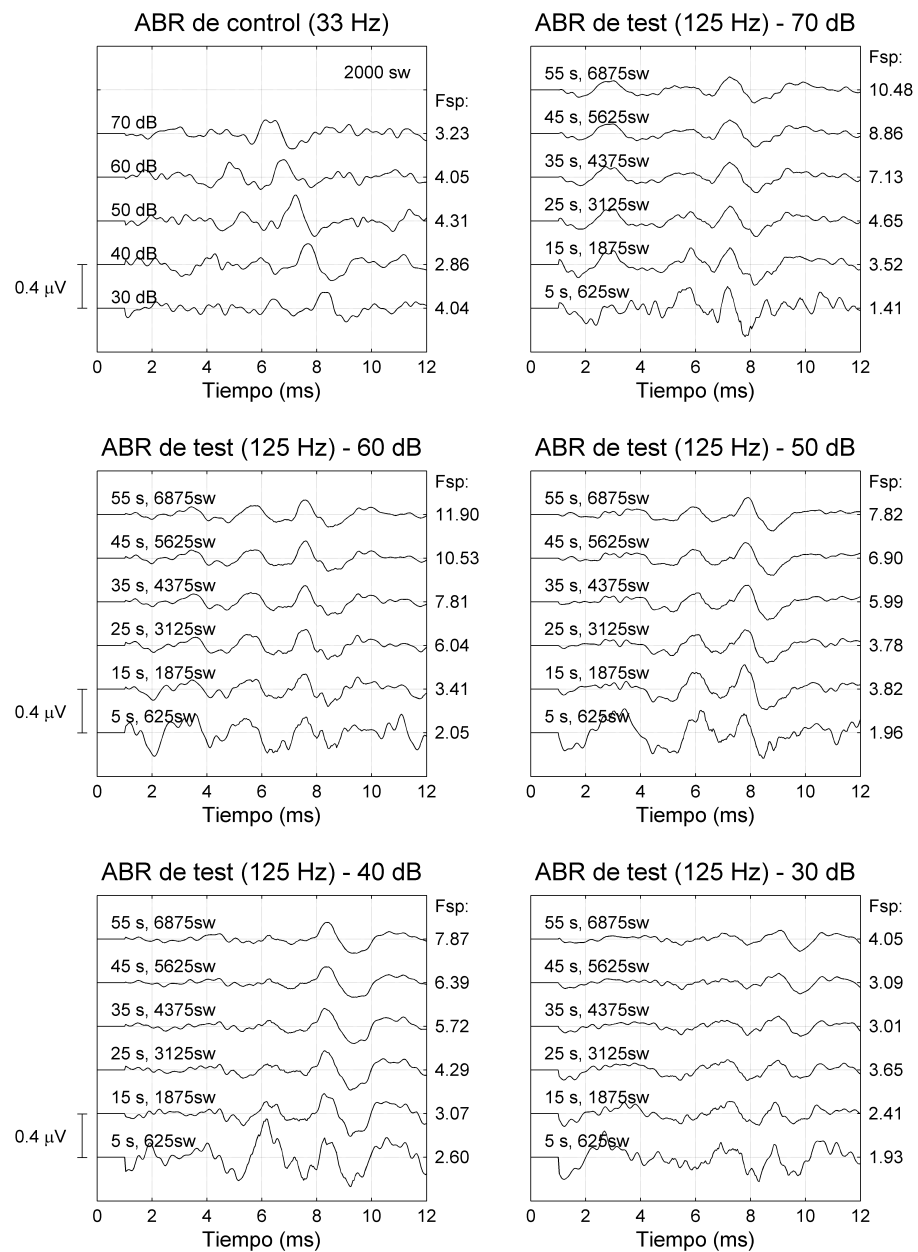


Figura 4.26: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S3 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

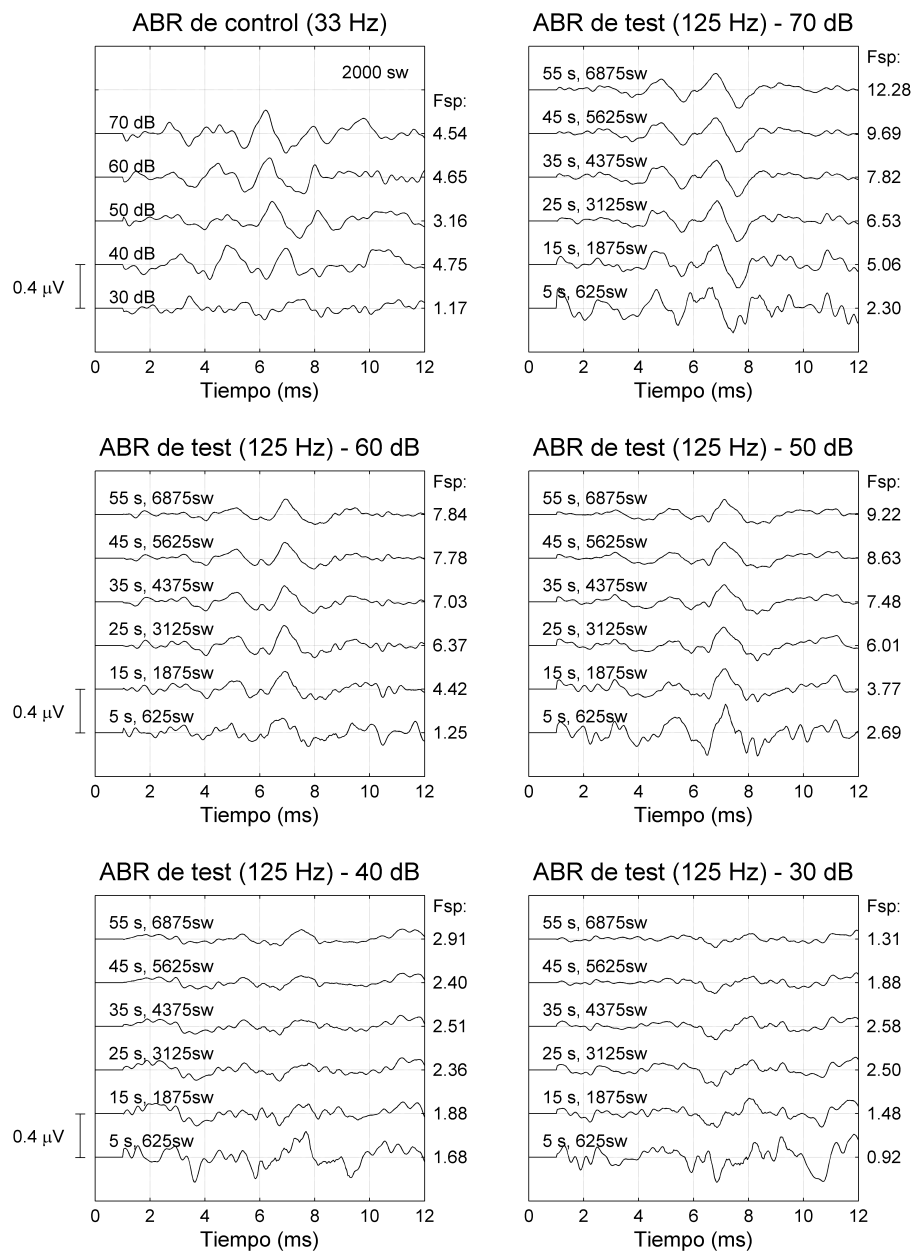


Figura 4.27: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S4 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

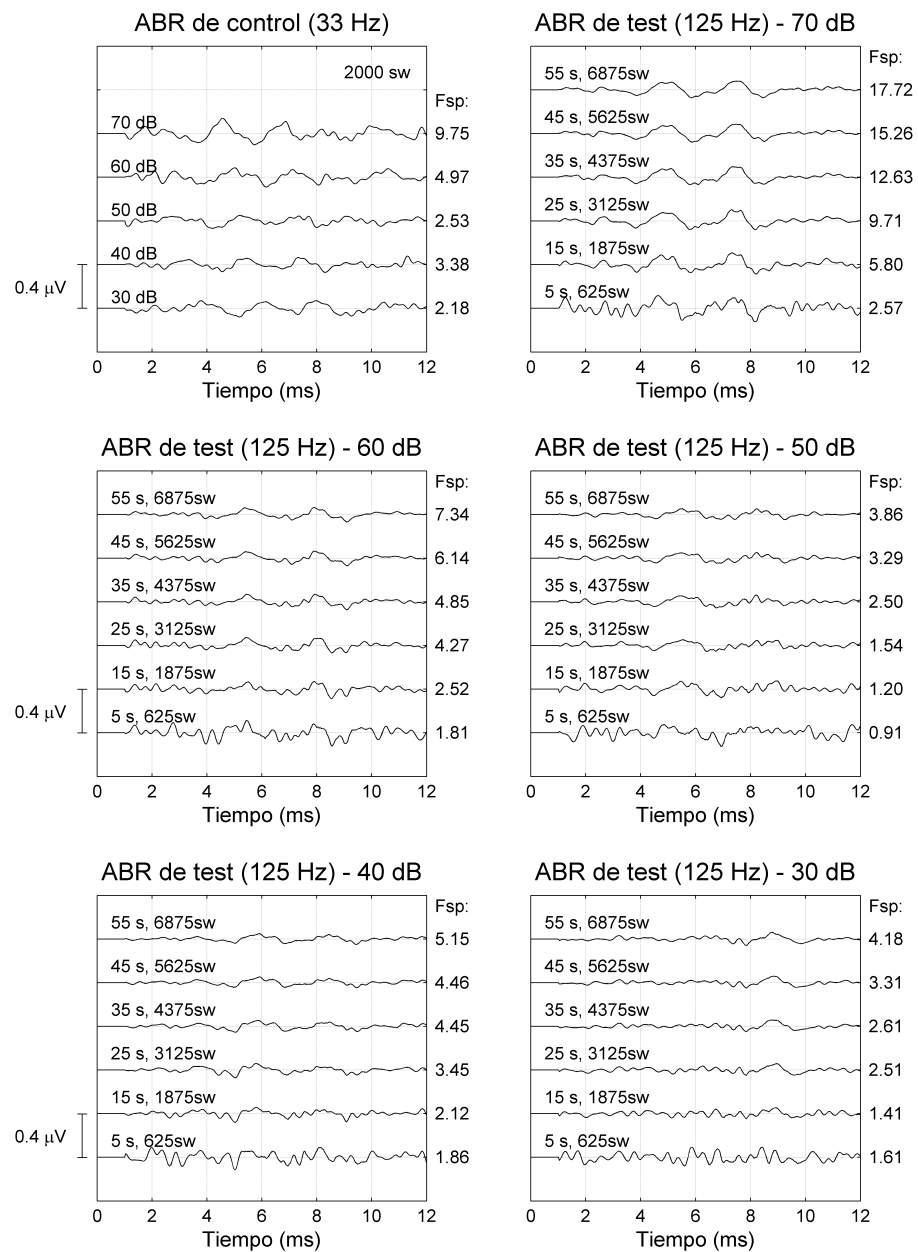


Figura 4.28: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S5 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

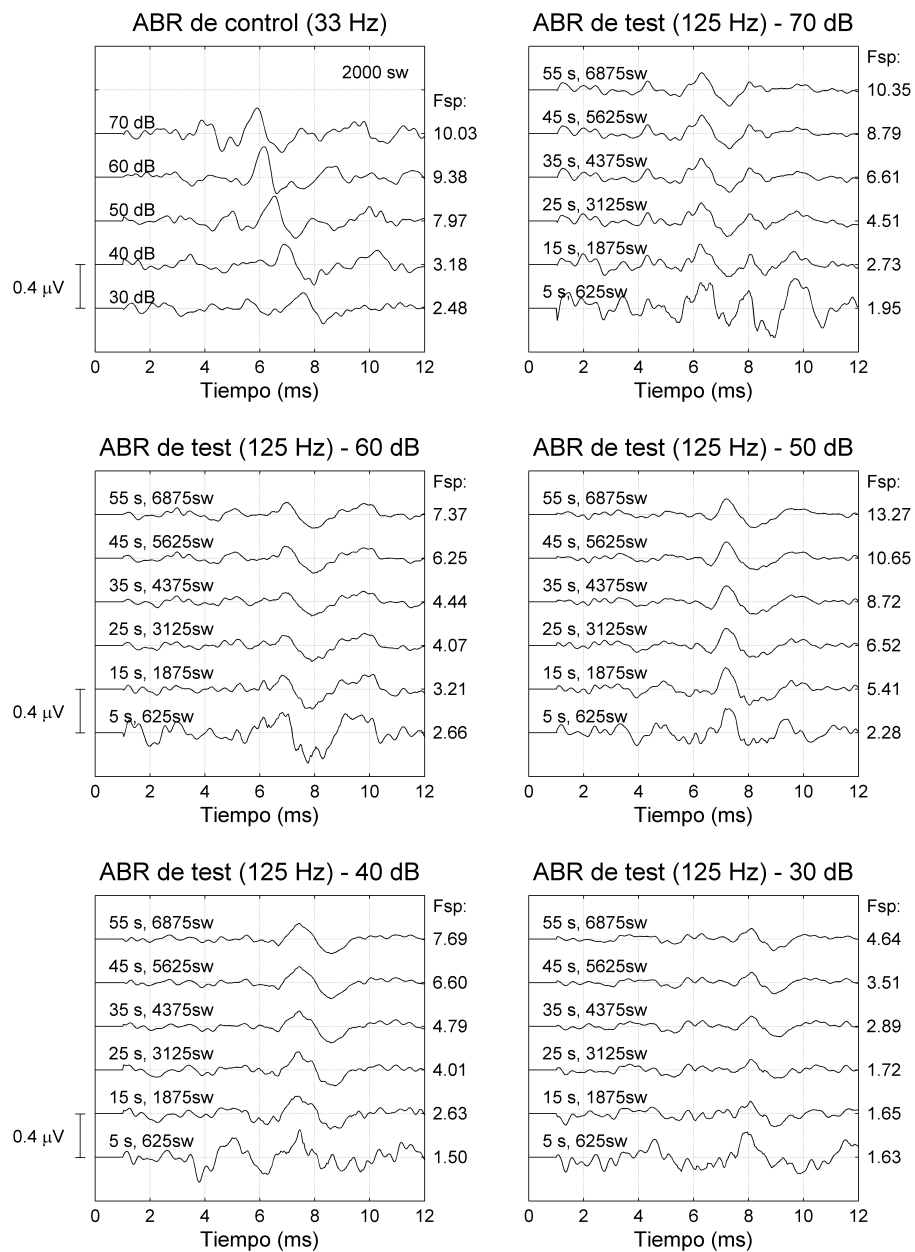


Figura 4.29: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S6 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

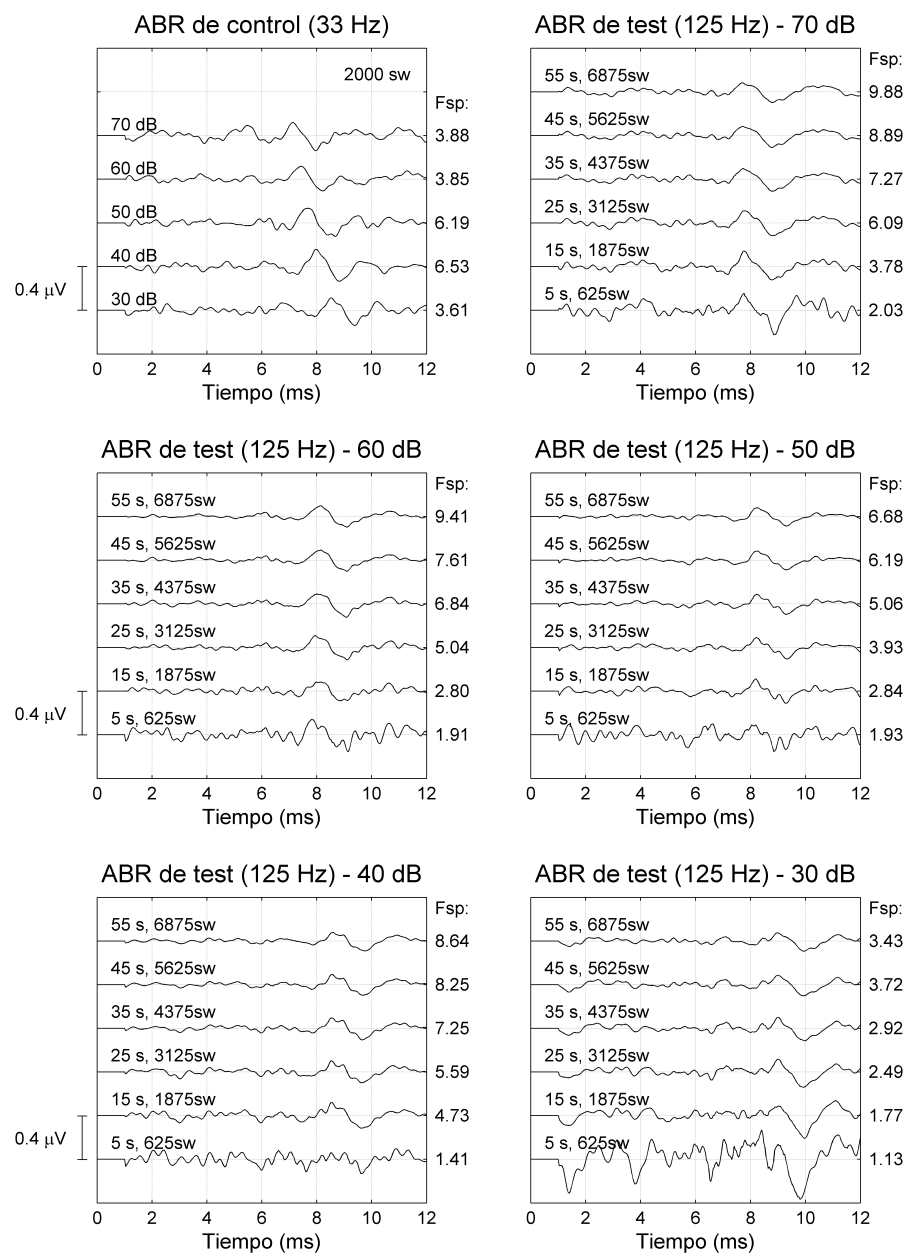


Figura 4.30: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S7 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

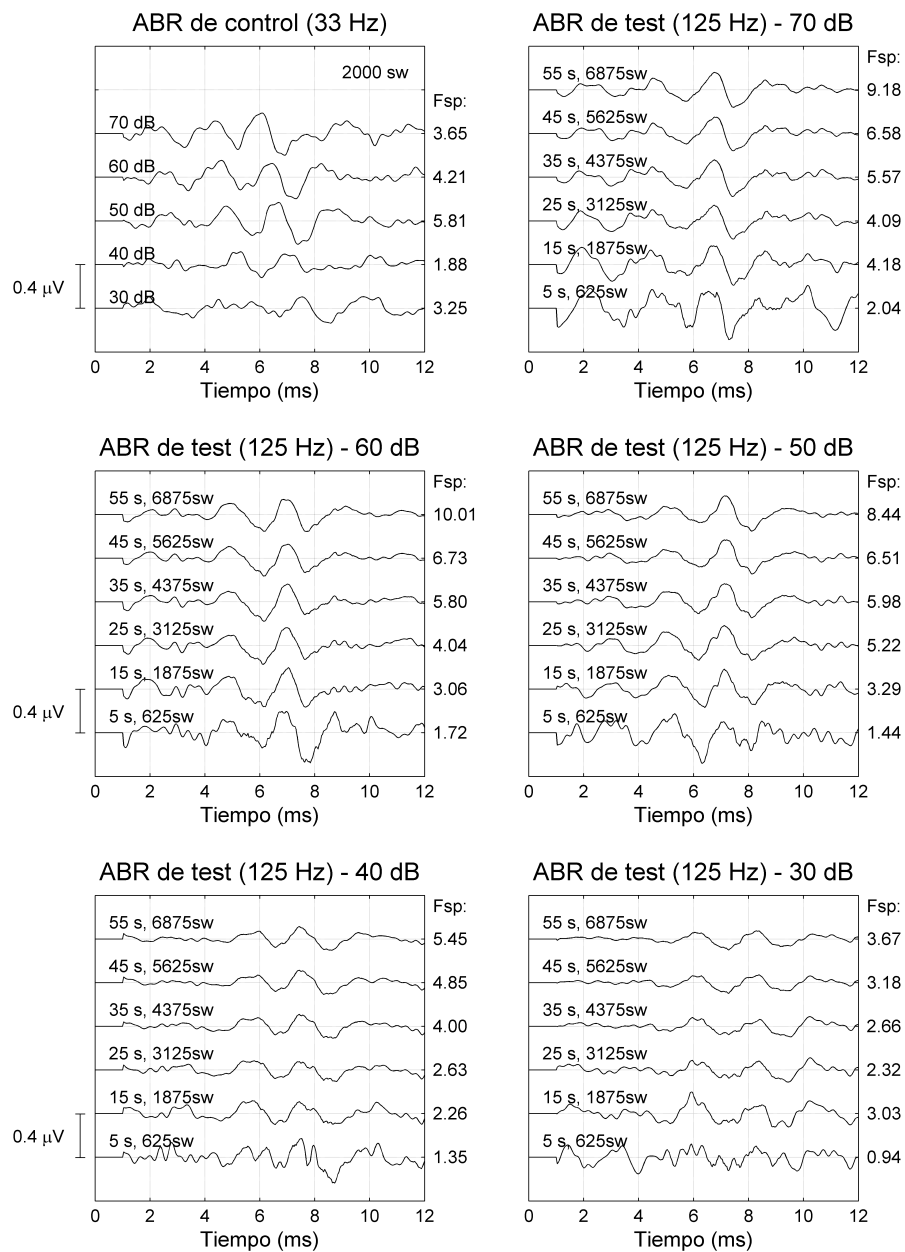


Figura 4.31: Registros ABR obtenidos en el sujeto #S8 a varias intensidades mediante las técnicas CONV (control) y RSA (test).

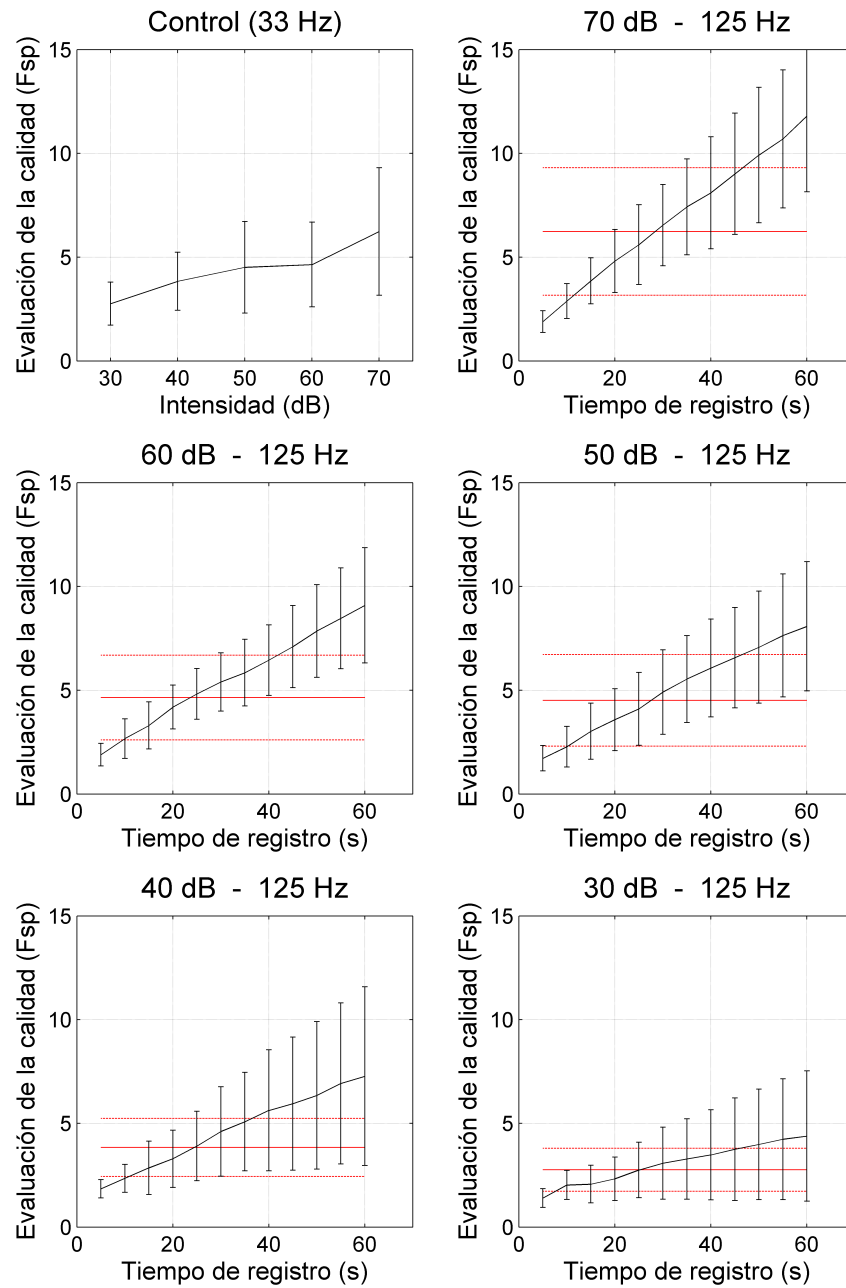


Figura 4.32: Media (y desviación estándar en barras de error) intersujeto de las estimaciones de calidad proporcionadas por la técnica Fsp. La media y desviación estándar de las evaluaciones de calidad obtenidas en los ABR de control para cada nivel de intensidad se muestran en rojo en las figuras de las señales de test.

4. TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN Y PROCESADO BASADAS EN ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA

Capítulo 5

Análisis de los mecanismos de adaptación neuronal

5.1. Introducción

El sistema de registro de respuestas evocadas auditivas desarrollado en esta tesis doctoral, junto con la técnica de estimulación *randomized stimulation and averaging* (RSA), ofrecen una herramienta de investigación apropiada para el análisis de la adaptación neuronal del sistema auditivo.

La adaptación del sistema auditivo consiste en una disminución de la amplitud de la respuesta cuando se presenta un estímulo mantenido en el tiempo o una serie de clics [Gillespie & Müller, 2009; Thornton & Coleman, 1975]. El modelado de la adaptación ha generado cierta controversia desde que Sorensen [1959] postulara que el descenso de la respuesta podría estar asociado a un descenso del número de fibras nerviosas activas, o por un descenso de su tasa de disparo. Más tarde, otros autores han sugerido que los mecanismos de adaptación no sólo incluyen la sinapsis de las células ciliadas, sino también las características de transmisión axonal de las neuronas que componen el nervio auditivo [Chimento & Schreiner, 1991; Woo *et al.*, 2009]. La mayor parte de los autores está de acuerdo en una combinación de varios tipos de mecanismos involucrados en el proceso de adaptación, cuyos efectos se manifiestan en diferentes escalas de tiempo: la adaptación rápida ocurre durante los primeros pocos milisegundos desde la generación del estímulo,

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

mientras que la adaptación lenta tiene un tiempo característico unas diez veces mayor (alrededor de 40 a 100 ms) [Eggermont, 1985; LeMasurier & Gillespie, 2005; Yates & Robertson, 1985; Zhang *et al.*, 2007]. También han sido analizados efectos de adaptación de un tiempo característico mucho mayor (incluso de hasta varios segundos desde la generación del estímulo) [Javel, 1996]. Aunque la relación entre estos tipos de adaptación todavía no está del todo clara, una serie de estudios recientes proporcionan diferentes modelos de adaptación rápida y lenta. Estos modelos fisiológicos concluyen que la adaptación reduce la apertura de los canales de transducción en las células ciliadas cocleares, limitando el flujo de iones K^+ y Ca^{2+} en la célula ciliada y por tanto, reduciendo la probabilidad de la generación de un potencial de acción [Gillespie & Müller, 2009; LeMasurier & Gillespie, 2005; Stauffer *et al.*, 2005]. El conocimiento de las propiedades de la adaptación del nervio auditivo puede ser de utilidad en numerosas aplicaciones clínicas, tales como para detectar ciertas lesiones periféricas (por ejemplo, neurinoma acústico) en un estado temprano, o para modelar el proceso de mecanotransducción (conversión del estímulo mecánico en una respuesta eléctrica) [Don *et al.*, 1977; Stockard *et al.*, 1977; Yagi & Kaga, 1979].

Las técnicas más importantes propuestas para examinar los efectos de la adaptación están basadas en la tasa de disparo del nervio auditivo, en otoemisiones acústicas (OAE), y en potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (ABR). La tasa de disparo de las células ciliadas puede ser medida en animales mediante microelectrodos insertados en las fibras del nervio auditivo y en pacientes con implante coclear. Muchos estudios han caracterizado la adaptación como un descenso de la tasa de disparo cuando un estímulo se ha presentado de forma continuada. Estos estudios han señalado la existencia de varios tipos de adaptación en función de su efecto temporal desde la generación del estímulo: adaptación rápida (pocos milisegundos), adaptación de corto plazo (decenas de milisegundos), adaptación de largo plazo (segundos), y adaptación de muy largo plazo (minutos) [Chimento & Schreiner, 1991; Eggermont, 1985; Javel, 1996; Westerman & Smith, 1984; Yates & Robertson, 1985]. El tiempo de recuperación de la adaptación del nervio auditivo también se ha definido en términos de la tasa de disparo [Yates & Robertson, 1985; Young & Sachs, 1973].

La naturaleza no invasiva de las técnicas basadas en OAE y ABR los hacen apropiados para estudiar la adaptación en humanos. Por un lado, los efectos de la adaptación en otoemisiones acústicas se manifiestan como un descenso de la amplitud de las respuestas [Hine *et al.*, 2001; Lina-Granade & Collet, 1995; Picton *et al.*, 1993; Thornton & Slaven, 1993]. Por otro lado, las amplitudes de las componentes de los ABR disminuye y las latencias incrementan como consecuencia de la adaptación, especialmente en las componentes más centrales [Jiang *et al.*, 2009; Lasky, 1984; Thornton & Coleman, 1975; Valderrama *et al.*, 2012a; Yagi & Kaga, 1979].

Tal y como se ha presentado en los capítulos 3 y 4 de esta memoria, la técnica convencional de registro de ABR consiste en el promediado de una serie de respuestas evocadas auditivas cuyos correspondientes estímulos se presentan de forma periódica. Muchos estudios han utilizado la técnica convencional para analizar los efectos de la adaptación en ABR [Jiang *et al.*, 2009; Lasky, 1997; Polyakov & Pratt, 2003; Thornton & Coleman, 1975; Yagi & Kaga, 1979]. Algunos de estos estudios presentan trenes de clics y registran la transición hasta que el ABR está adaptado. La técnica convencional presenta la limitación de que el intervalo entre-estímulos (ISI) debe ser mayor que la ventana de promediación para evitar la contaminación del registro por la respuesta adyacente [Kjaer, 1980]. Por tanto, la técnica convencional no puede utilizarse para registrar señales ABR a tasas superiores a 100 Hz, considerando una ventana de promediación estándar de 10 ms. Sin embargo, el uso de tasas superiores de estimulación permite un estudio más detallado del fenómeno de la adaptación puesto que sus efectos aumentan con la duración del estímulo, el nivel de estimulación y la tasa de estimulación [Burkard *et al.*, 1996a; Clay & Brown, 2007; Haenggeli *et al.*, 1998; Killian *et al.*, 1994; Zhang *et al.*, 2007].

Tal y como se ha planteado a lo largo de esta tesis doctoral, no es matemáticamente posible recuperar un ABR solapado cuando la secuencia de estimulación es periódica (estimulación convencional) [Jewett *et al.*, 2004]. En este marco, se han desarrollado una serie de técnicas que permiten superar la limitación impuesta por la técnica convencional. Estas técnicas permiten recuperar la señal ABR superpuesta utilizando estímulos con cierto jitter. El jitter de una secuencia de estimulación mide el grado de dispersión del ISI en comparación con la

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

presentación periódica de los estímulos, donde el ISI es constante. Las técnicas más relevantes desarrollados para registrar ABRs a altas tasas de estimulación son maximum length sequence (MLS) [Eysholdt & Schreiner, 1982], continuous loop averaged deconvolution (CLAD) [Delgado & Ozdamar, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006], quasi-periodic sequence deconvolution (QSD) [Jewett *et al.*, 2004], least-squares deconvolution (LSD) [Bardy *et al.*, 2014a] (descritas en la sección 2.4), y randomized stimulation and averaging (RSA) [Valderrama *et al.*, 2012a] (descrita en la sección 4.2.1). La técnica MLS ha sido ampliamente utilizada para explorar los efectos de la adaptación en ABR registrados a altas tasas [Burkard *et al.*, 1996a,b; Lavoie *et al.*, 2008; Leung *et al.*, 1998; Thornton & Slaven, 1993]. Las técnicas MLS, CLAD, QSD y LSD obtienen la respuesta evocada auditiva promediando una serie de bloques de respuestas correspondientes a una secuencia de estimulación predefinida, y después, deconvolucionando la respuesta de la secuencia de estimulación mediante diferentes procedimientos. La influencia de la distribución del jitter en la morfología de las respuestas auditivas no se ha analizado todavía porque las técnicas basadas en deconvolución asumen la premisa de que cada clic evoca la misma respuesta (invariante en el tiempo). Los ABR registrados con RSA se obtienen directamente del promediado de respuestas tras aplicar un procedimiento de blanking digital que minimiza los efectos del artefacto de estimulación. En comparación con MLS, CLAD, QSD y LSD, RSA permite un control preciso del jitter de la secuencia de estimulación y un procesamiento individual de las respuestas auditivas.

Este capítulo presenta un estudio de los mecanismos de adaptación neuronal rápidos y lentos basado en registros ABR obtenidos con la técnica RSA. Este estudio compara las amplitudes y latencias de las ondas III y V de registros ABR obtenidos en diferentes condiciones. Las secuencias de estimulación consideradas en este estudio son: (a) secuencias de estimulación con distribuciones de jitter compuestas por ISIs largos, (b) de ISIs cortos, y (c) de ISIs largos y cortos distribuidos de forma aleatorizada. Las respuestas evocadas correspondientes a la distribución de ISIs largos y cortos se categorizaron en función del ISI con respecto al estímulo anterior (largo o corto), y se obtuvieron dos señales ABR utilizando estas categorías. Si la adaptación responde a mecanismos lentos, se observaría una morfología similar de los ABR-L y ABR-C (promedio de las res-

puestas cuyos ISIs anteriores es largo o corto respectivamente), puesto que la morfología de estas señales dependería en mayor medida de la tasa de estimulación de varios estímulos anteriores. Por otro lado, si la adaptación responde a mecanismos rápidos, se observaría que la morfología de las señales ABR-L y ABR-C es similar a sus correspondientes ABR registrados sólo con ISIs largos y cortos, puesto que la morfología de la respuesta vendría influenciada mayormente por el ISI del estímulo anterior. Los resultados de este experimento muestran que la mayor parte de los sujetos analizados en este estudio proporcionan resultados que están entre ambas situaciones, lo cual sugiere que el proceso de adaptación involucra ambos mecanismos rápidos y lentos. La relevancia de estos resultados se discute al final de este capítulo.

Los resultados de este trabajo han sido presentados en la conferencia *Adult Hearing Screening (AHS)*, Cernobbio (Lago Como), Italia (7-9 de junio, 2012) [Valderrama *et al.*, 2012b]; y en un artículo de investigación en la revista *Clinical Neurophysiology* [Valderrama *et al.*, 2014e].

5.2. Material y métodos

5.2.1. Registro del EEG

Dieciocho sujetos sin ningún historial de deficiencia auditiva (sujetos normo-oyentes), 14 hombres y 4 mujeres, de edades comprendidas entre los 25 y 62 años (con una media de edad de 34 años) participó en este estudio. Los sujetos fueron escogidos de forma aleatoria entre diferentes sectores de la Universidad de Granada (estudiantes, profesores, etc.). Los sujetos fueron estimulados por clics a una intensidad de 70 dB por encima del umbral de audición (dB nHL). Se utilizaron clics monofásicos de 0.1 ms en polaridad de rarefacción. Las respuestas evocadas auditivas se registraron por tres electrodos de superficie Ag/AgCL colocados sobre la piel en la parte superior de la frente (activo), mastoides ipsilateral (referencia) y parte inferior de la frente (tierra). Las impedancias interelectrodo fueron inferiores a 10 k Ω en todos los registros. La señal registrada por los electrodos se amplificó (86 dB) y se filtró paso banda (100 a 3500 Hz). Las señales se muestrearon a 25 kHz y se almacenaron utilizando 16 bits por muestra. El procesamiento

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

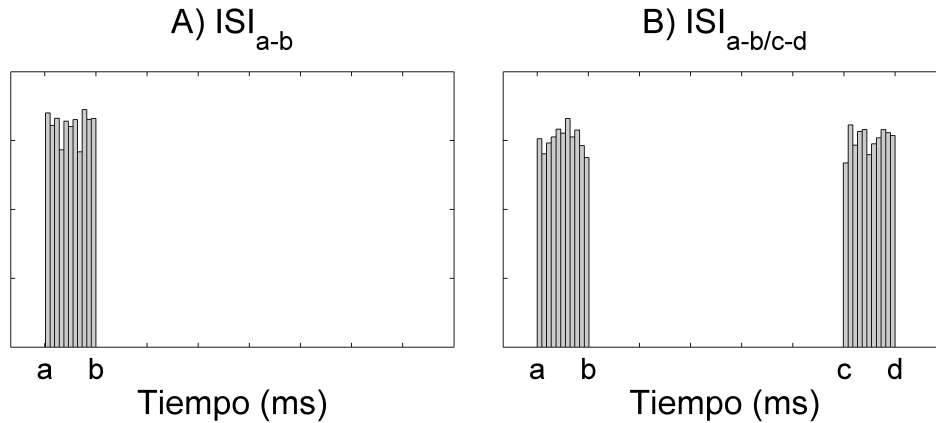


Figura 5.1: Distribución del jitter de dos tipos de secuencias de estimulación utilizadas en este estudio. (A) Histograma del intervalo entre-estímulos (ISI) para una secuencia de estimulación ISI_{a-b} : el ISI varía de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre el intervalo $[a,b]$ ms. (B) Histograma del ISI para una secuencia de estimulación $ISI_{a-b/c-d}$: el ISI varía de forma uniformemente aleatoria entre los intervalos $[a,b]$ y $[c,d]$ ms.

de datos se llevó a cabo mediante algoritmos implementados en Matlab. El EEG registrado fue filtrado digitalmente utilizando un filtro Butterworth pasobanda de sexto orden (150 a 3000 Hz). La descripción detallada del sistema de registro está presentada en el capítulo 3 de esta memoria.

5.2.2. ABRs obtenidos con RSA

El registro de ABR a altas tasas de estimulación utilizando la técnica RSA es apropiado para analizar los efectos de la adaptación. La técnica RSA permite un control preciso del jitter en el proceso de generación de secuencias de estimulación. Esta técnica está descrita en detalle en la sección 4.2.1 de esta memoria. Las secuencias de estimulación utilizadas en este estudio presentan dos tipos de distribuciones de jitter. La distribución del jitter para cada tipo de secuencias de estimulación se ha presentado en la figura 5.1. Este estudio incluye secuencias de estimulación ISI_{a-b} , cuyos ISI varían de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad en el intervalo $[a,b]$ ms (Figura 5.1.A); y secuencias

$ISI_{a-b/c-d}$, cuyos ISI varían de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre los intervalos $[a,b]$ y $[c,d]$ ms (Figura 5.1.B). En el procesamiento de los EEG se implementó un método de rechazo de artefacto para mejorar la calidad de los registros: no se procesaron aquellas respuestas auditivas cuyo valor absoluto máximo excedió $\pm 10\mu V$.

5.2.3. RSA con separación de respuestas

La técnica RSA con separación de respuestas está basada en el procesamiento individual de respuestas auditivas. La figura 5.2 representa el proceso de separación de respuestas. La figura 5.2.A muestra una trama de una secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ y sus respuestas auditivas asociadas sin ruido. El ISI de esta secuencia de estimulación varía conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre los intervalos $[2,5]$ y $[21,24]$ ms, tal y como muestra su histograma en la figura 5.2.B. Las respuestas auditivas pueden clasificarse en función de su ISI anterior. Las respuestas auditivas cuyos ISI anterior pertenecen al intervalo $[21,24]$ ms (asociados a los estímulos 1, 2, 3, 5 y 7) se muestran en esta figura como “Contrib. ISI largo”, mientras que las respuestas cuyo ISI anterior pertenece al intervalo $[2,5]$ ms (asociados a los estímulos 4, 6 y 8) se muestran como “Contrib. ISI corto”. La señal denominada “Señal registrada” en la figura 5.2.A muestra la suma de ambas contribuciones. Las figuras 5.2.C y 5.2.D muestran los ABRs obtenidos utilizando la técnica RSA con las respuestas auditivas pertenecientes a cada intervalo.

Las señales ABR obtenidas a partir de las respuestas evocadas auditivas cuyos ISIs anteriores son largos o cortos permiten analizar los mecanismos rápidos y lentos de adaptación neuronal. La categorización individual de cada respuesta puede realizarse con la técnica RSA al permitir esta técnica un procesamiento individual de cada respuesta. Las técnicas basadas en deconvolución (CLAD, MLS, QSD, etc.) procesan bloques de respuestas, y por tanto, la categorización de respuestas en función de su ISI anterior no es posible.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

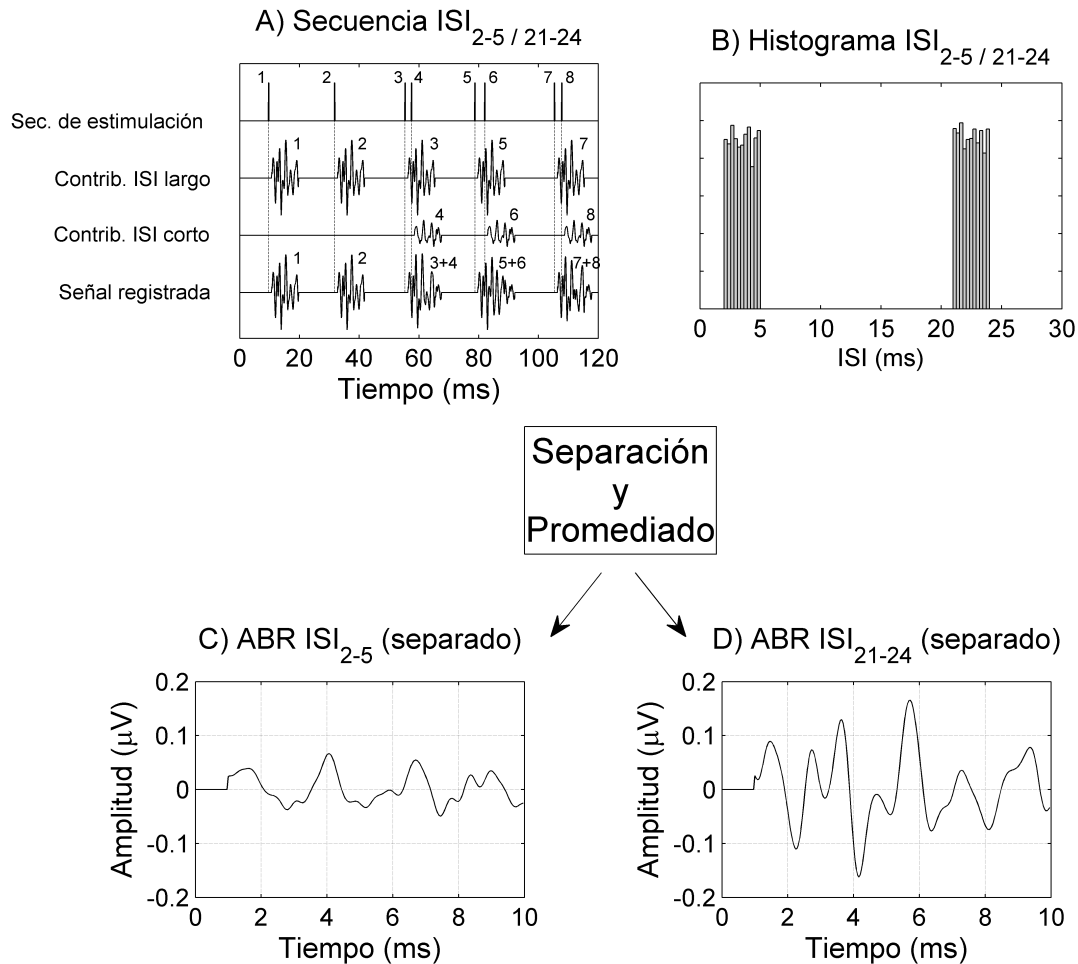


Figura 5.2: Esquema del proceso de separación de respuestas. A) Trama de una secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$. Las respuestas evocadas auditivas sin ruido correspondientes a cada estímulo se categorizan en función del ISI con el estímulo anterior. Se han numerado los estímulos y sus asociadas respuestas auditivas. Las señales “Contrib. ISI largo” y “Contrib. ISI corto” muestran las respuestas auditivas correspondientes a los estímulos cuyos ISI anterior pertenece al intervalo [21,24] y [2,5] ms respectivamente. “Señal registrada” muestra la suma de ambas contribuciones. B) Histograma del ISI de la secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$. C) ABR obtenido con las respuestas auditivas cuyos ISI anterior pertenece al intervalo [2,5] ms. D) ABR obtenido con las respuestas auditivas cuyo ISI anterior pertenece al intervalo [21,24] ms.

5.2.4. Descripción de los experimentos

Los siguientes EEGs se registraron de cada sujeto: 5000 respuestas auditivas correspondientes a una secuencia de estimulación ISI_{21-24} , 10 000 respuestas auditivas correspondientes a una secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$, y 20 000 respuestas auditivas correspondientes a una secuencia de estimulación ISI_{2-5} . El número de respuestas auditivas utilizadas fue mayor a altas tasas de estimulación porque la calidad de las señales ABR se degrada conforme aumenta la tasa de estimulación como consecuencia de la adaptación [Don *et al.*, 1977; Valderrama *et al.*, 2012a], y por tanto, se necesita un mayor número de respuestas promediadas para obtener señales de una calidad similar. A partir del EEG correspondiente a la secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$, se obtuvieron dos señales ABR mediante la técnica RSA con separación de respuestas (descrita en la sección 5.2.3). Por lo tanto, cada una de estas señales ABR se obtuvo aproximadamente con 5000 respuestas auditivas. Las latencias de las ondas III y V se midieron como el intervalo de tiempo en milisegundos entre el comienzo del estímulo y el pico máximo de la onda. Las amplitudes se midieron como la diferencia en μV entre el pico máximo de la onda y el siguiente valle [Hall, 2007; Thornton, 2007].

La media y desviación de estándar de las amplitudes y latencias se calculó para los 18 sujetos participantes en este estudio. Los ABRs obtenidos mediante la separación de respuestas y los ABRs registrados para ISIs largos y cortos (ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente) se compararon en términos de latencias mediante un test de Student pareado y en términos de amplitudes mediante un test pareado de Wilcoxon. Se consideraron dos hipótesis en este estudio: (1) los ABR ISI_{21-24} registrados son similares a los ABR ISI_{21-24} obtenidos en la separación de respuestas y los ABR ISI_{2-5} son similares a los ABR ISI_{2-5} obtenidos en la separación de respuestas; y (2) los ABR ISI_{21-24} e ISI_{2-5} obtenidos en la separación de respuestas son similares entre sí. Por un lado, la hipótesis 1 indicaría que el sistema auditivo se adapta conforme a mecanismos rápidos de adaptación, puesto que la morfología de los ABR separados estaría fuertemente influenciada por el ISI anterior. Por otro lado, la hipótesis 2 indicaría que la adaptación es un proceso lento, principalmente influenciado por la tasa de estimulación de muchos estímulos anteriores (la influencia del estímulo anterior no sería determinante).

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

Este estudio también incluye un análisis de los efectos de los mecanismos lentos de adaptación en la morfología de señales ABR. Las señales ABR de 18 sujetos obtenidas con 10 000 estímulos de una secuencia de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$ (ABR [2-5/21-24]) se compararon con señales ABR obtenidas mediante la promediación de 5000 respuestas auditivas de una secuencia de estimulación ISI_{21-24} y 5000 respuestas auditivas de una secuencia de estimulación ISI_{2-5} (ABR [2-5]&[21-24]). Estas señales ABR se han obtenido con secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter, pero diferente secuenciación de los estímulos. En los ABR [2-5/21-24], el ISI de los estímulos varía de forma aleatoria conforme a una distribución de probabilidad uniforme entre los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación; mientras que en los ABR [2-5]&[21-24], el ISI varía de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad entre el rango [21,24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y entre el intervalo [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos. Considerando que los mecanismos rápidos de adaptación se manifiestan durante los primeros pocos milisegundos durante la generación del estímulo, estas dos distribuciones están influenciadas de la misma manera por los mecanismos rápidos de adaptación, puesto que ambas distribuciones incluyen 5000 respuestas cuyos ISI anterior pertenece al intervalo [2,5] ms y 5000 respuestas cuyo ISI anterior pertenece al intervalo [21,24] ms. Las dos distribuciones de este experimento presentan diferente comportamiento con respecto a los mecanismos lentos de adaptación. Los mecanismos lentos de adaptación se manifiestan, por un lado, durante 10 000 respuestas a un ISI promedio de 13 ms para los ABR [2-5/21-24]; y por otro, a un ISI promedio de 22.5 ms durante las primeras 5000 respuestas y a un ISI promedio de 3.5 ms durante las últimas 5000 respuestas en los ABR [2.5]&[21-24]. Una diferencia estadísticamente significativa entre las señales ABR obtenidas en este experimento pondría de manifiesto la influencia de los mecanismos lentos de adaptación en señales ABR.

5.3. Resultados

Las figuras 5.3-5.11 muestran las señales ABR obtenidas sobre un conjunto de 18 sujetos normoyentes. Las señales ABR directamente registradas de las secuen-

cias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} se han representado directamente por ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’, respectivamente; y las señales ABR obtenidas por la técnica RSA con separación de respuestas se han representado por ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’. Las ondas III y V se han identificado en todos los sujetos. A pesar de las diferencias intersujeto en la morfología de los ABR, esta figura muestra que la mayor parte de los sujetos presentan un comportamiento similar, el cual es analizado en las tablas 5.1 y 5.2.

	21-24 (r)	21-24 (s)	2-5 (s)	2-5 (r)
L_{III}	3.60 (0.15)	3.68 (0.15)	3.77 (0.17)	3.93 (0.16)
L_V	5.79 (0.19)	5.93 (0.19)	6.11 (0.21)	6.72 (0.28)
A_{III}	0.23 (0.05)	0.18 (0.05)	0.11 (0.03)	0.08 (0.03)
A_V	0.19 (0.06)	0.17 (0.04)	0.10 (0.03)	0.08 (0.03)

Tabla 5.1: Media (desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) y amplitudes (A) de las ondas III y V de las señales ABR presentadas en las figuras 5.3-5.11. Las latencias y amplitudes se han medido en milisegundos y microvoltios respectivamente. Esta tabla muestra, por un lado, que las amplitudes y latencias promedio de los ABRs ‘21-24 (s)’ presentan valores intermedios entre los ABRs ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (s)’, y por otro lado, que los ABRs ‘2-5 (s)’ presentan valores intermedios entre los ABRs ‘2-5 (r)’ y ‘21-24 (s)’.

	21-24 (s) - 21-24 (r)		2-5 (s) - 21-24 (s)		2-5 (r) - 2-5 (s)	
	Media (D.S.)	p	Media (D.S.)	p	Media (D.S.)	p
Dif. L_{III} (ms)	0.08 (0.06)	$4 \cdot 10^{-5}$	0.09 (0.09)	$8 \cdot 10^{-4}$	0.17 (0.13)	$5 \cdot 10^{-5}$
Dif. L_V (ms)	0.15 (0.08)	$7 \cdot 10^{-7}$	0.18 (0.08)	$2 \cdot 10^{-8}$	0.61 (0.18)	$9 \cdot 10^{-11}$
	21-24 (s) / 21-24 (r)		2-5 (s) / 21-24 (s)		2-5 (r) / 2-5 (s)	
	Media (D.S.)	p	Media (D.S.)	p	Media (D.S.)	p
Ratio A_{III}	0.82 (0.14)	$7 \cdot 10^{-4}$	0.60 (0.17)	$2 \cdot 10^{-4}$	0.82 (0.29)	0.020
Ratio A_V	0.95 (0.23)	0.407	0.60 (0.13)	$2 \cdot 10^{-4}$	0.81 (0.20)	0.004

Tabla 5.2: Media (desviación estándar en paréntesis) y valor de p de las diferencias de latencias (L) y ratio de amplitudes (A) entre pares de ABRs de cada sujeto obtenidos en diferentes condiciones en un conjunto de 18 sujetos. Este análisis sugiere que todos los ABRs comparados en este estudio presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en términos de amplitudes y latencias, a excepción del parámetro A_V en ‘21-24 (s) / 21-24 (r)’.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

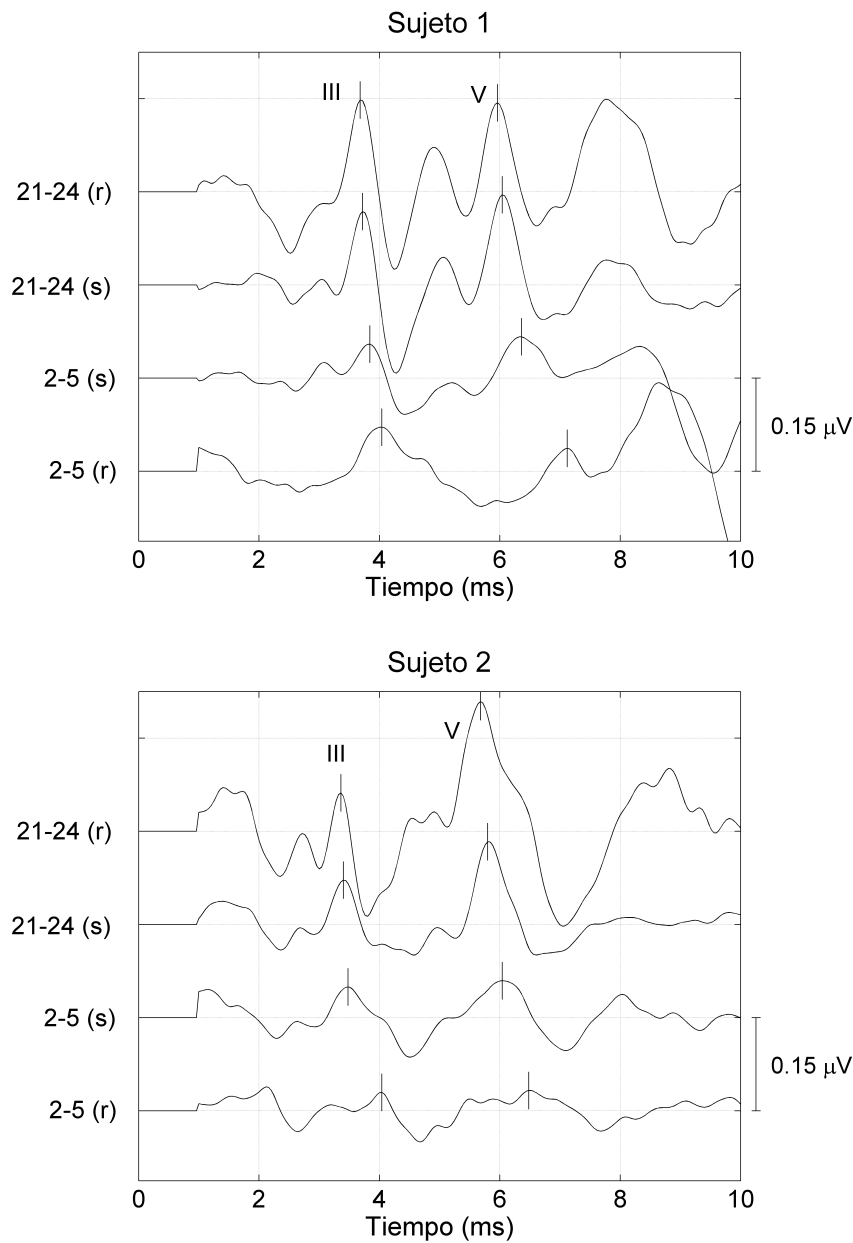


Figura 5.3: Señales ABR de los sujetos #S1 y #S2. Las señales '21-24 (r)' y '2-5 (r)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales '21-24 (s)' y '2-5 (s)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

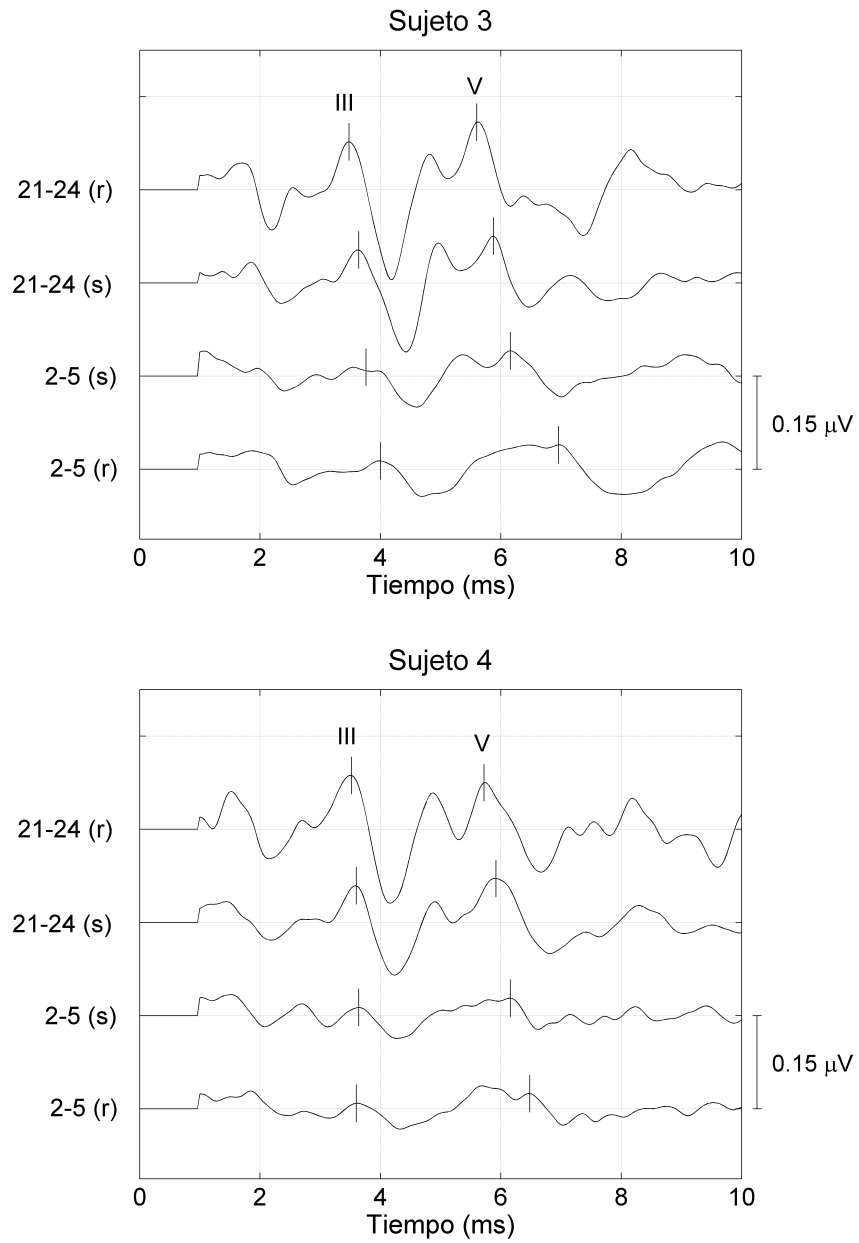


Figura 5.4: Señales ABR de los sujetos #S3 y #S4. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

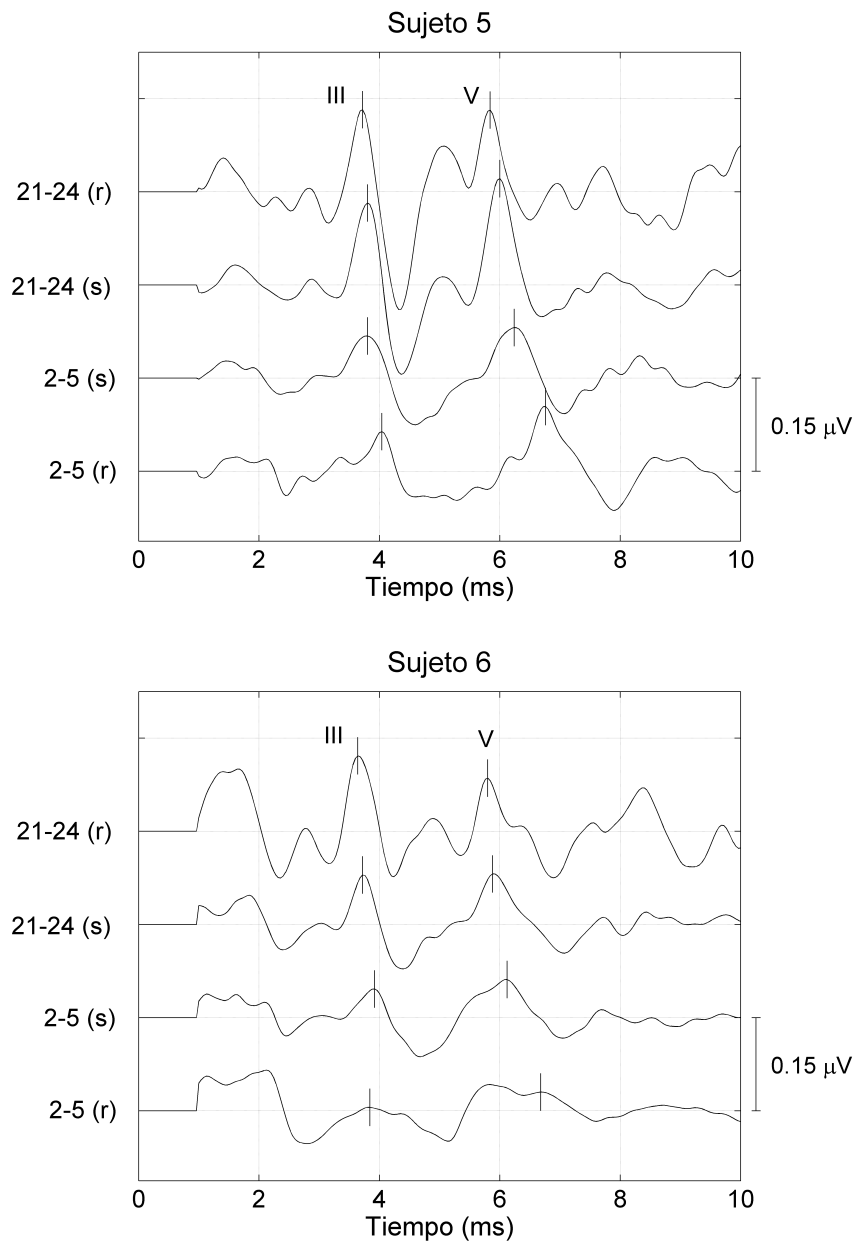


Figura 5.5: Señales ABR de los sujetos #S5 y #S6. Las señales '21-24 (r)' y '2-5 (r)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales '21-24 (s)' y '2-5 (s)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

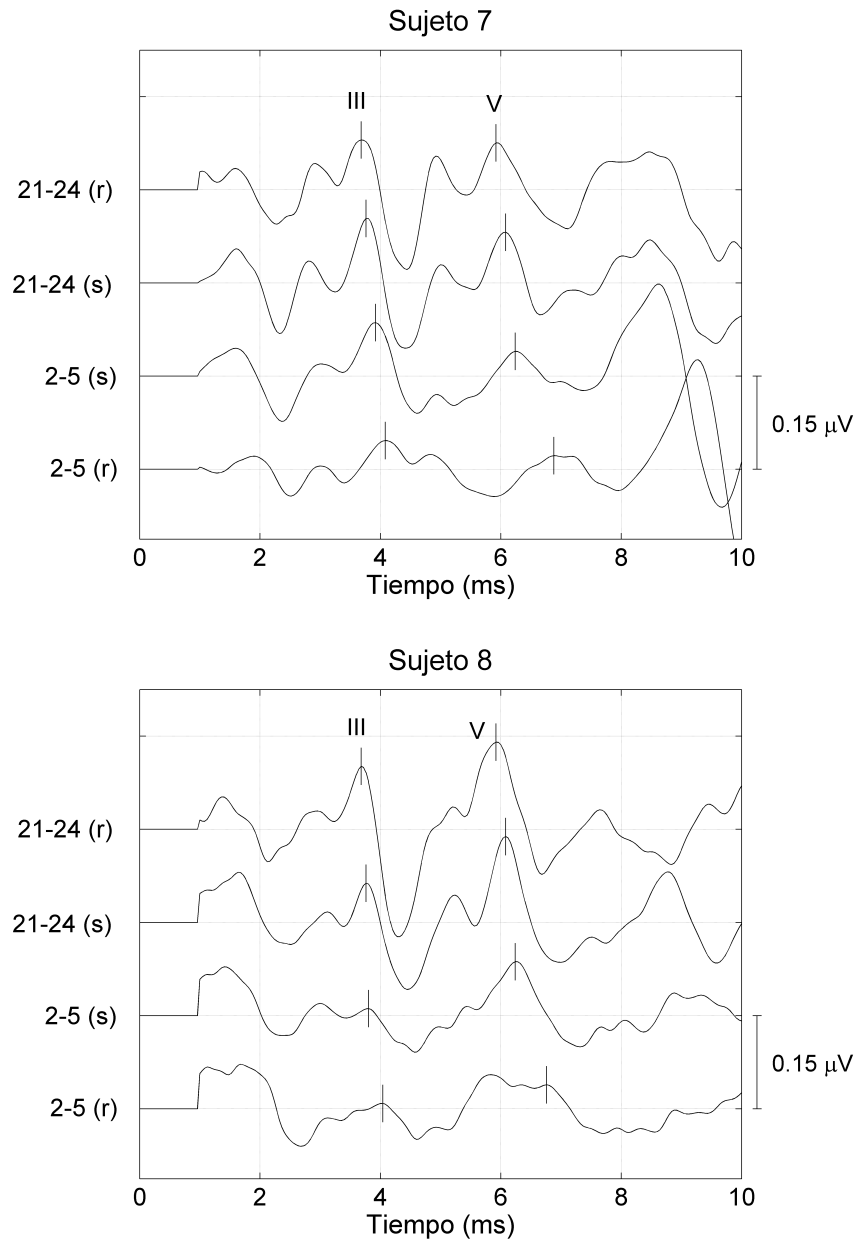


Figura 5.6: Señales ABR de los sujetos #S7 y #S8. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

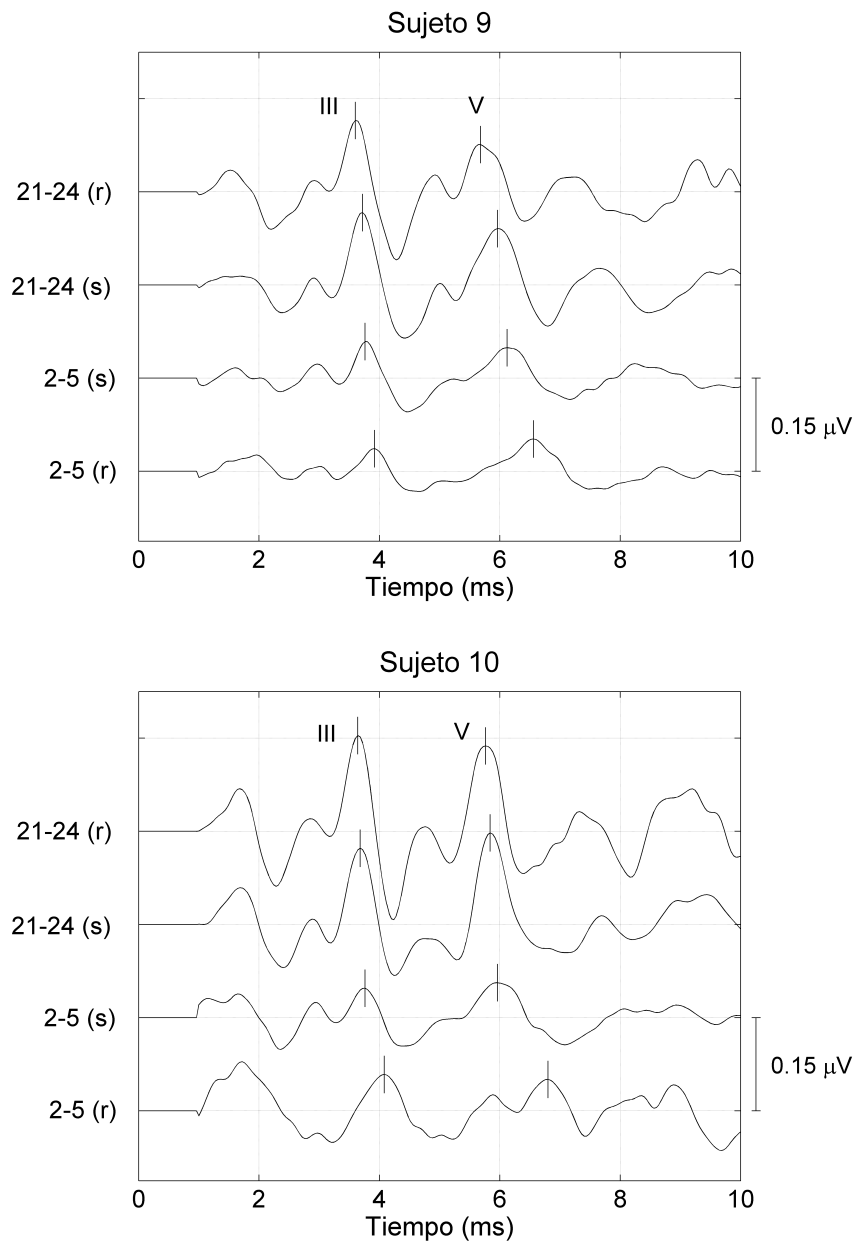


Figura 5.7: Señales ABR de los sujetos #S9 y #S10. Las señales '21-24 (r)' y '2-5 (r)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales '21-24 (s)' y '2-5 (s)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

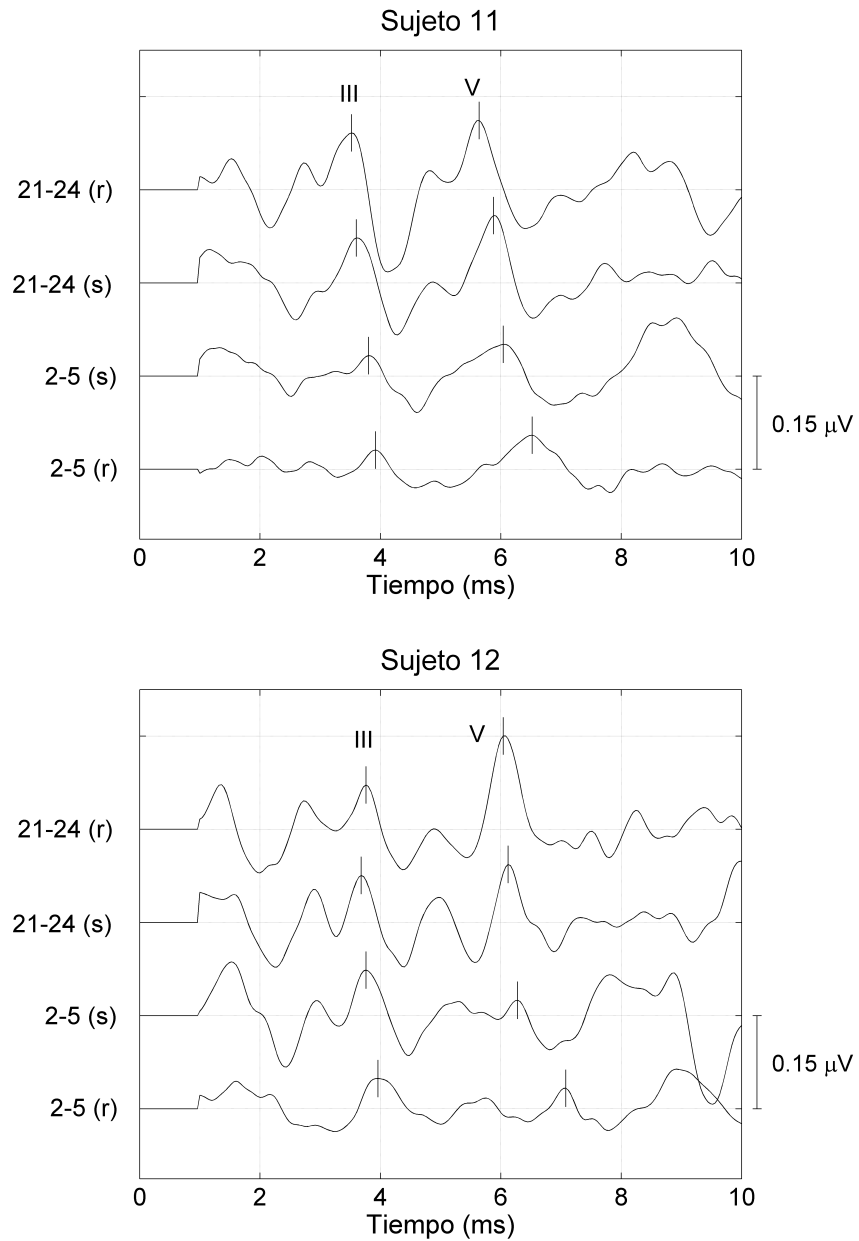


Figura 5.8: Señales ABR de los sujetos #S11 y #S12. Las señales '21-24 (r)' y '2-5 (r)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales '21-24 (s)' y '2-5 (s)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

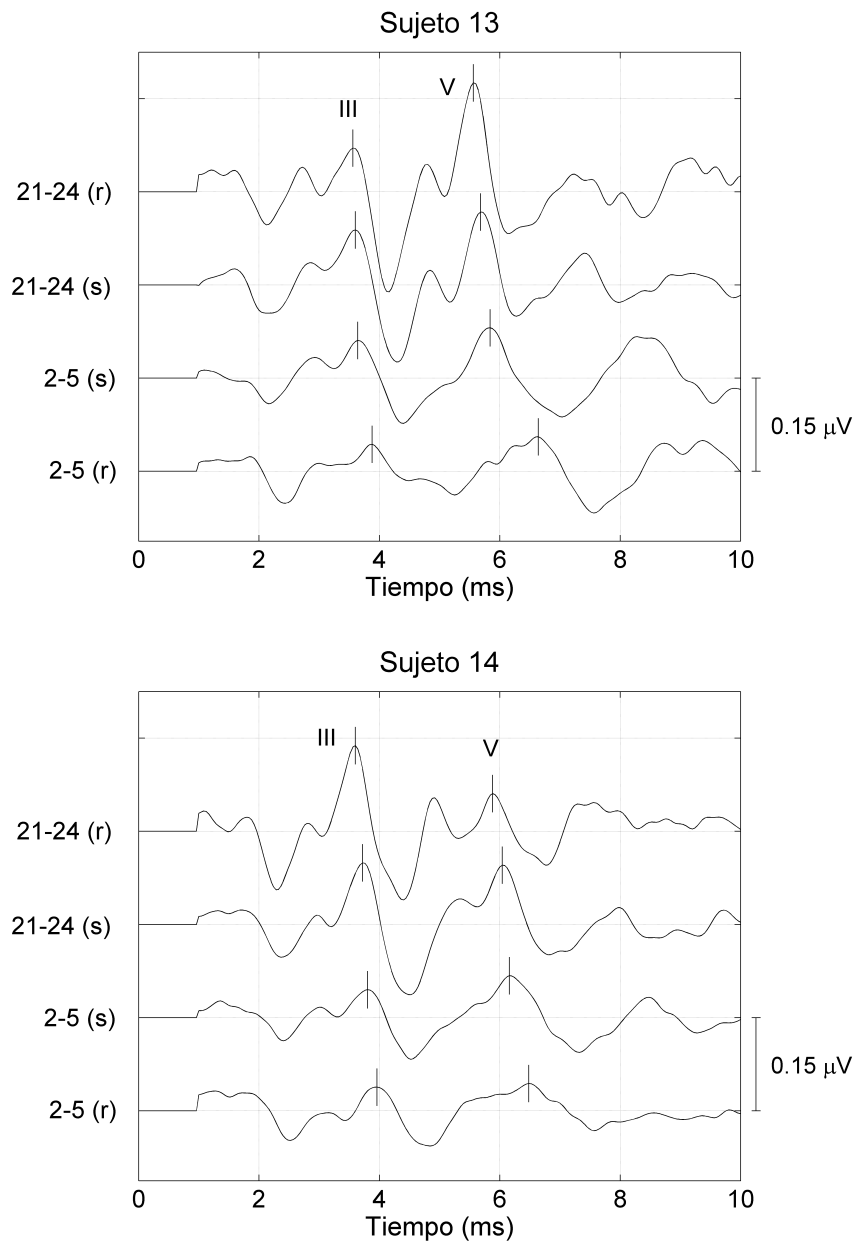


Figura 5.9: Señales ABR de los sujetos #S13 y #S14. Las señales '21-24 (r)' y '2-5 (r)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales '21-24 (s)' y '2-5 (s)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

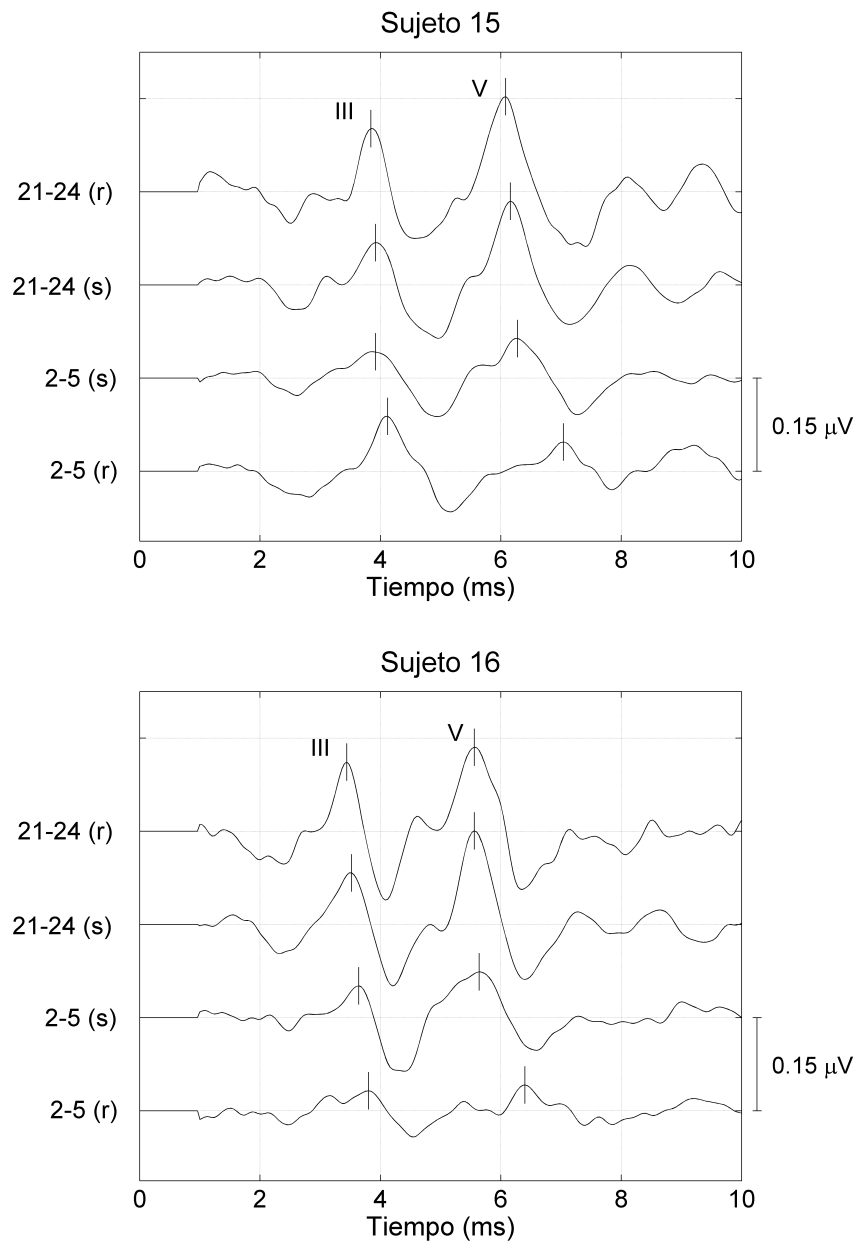


Figura 5.10: Señales ABR de los sujetos #S15 y #S16. Las señales ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

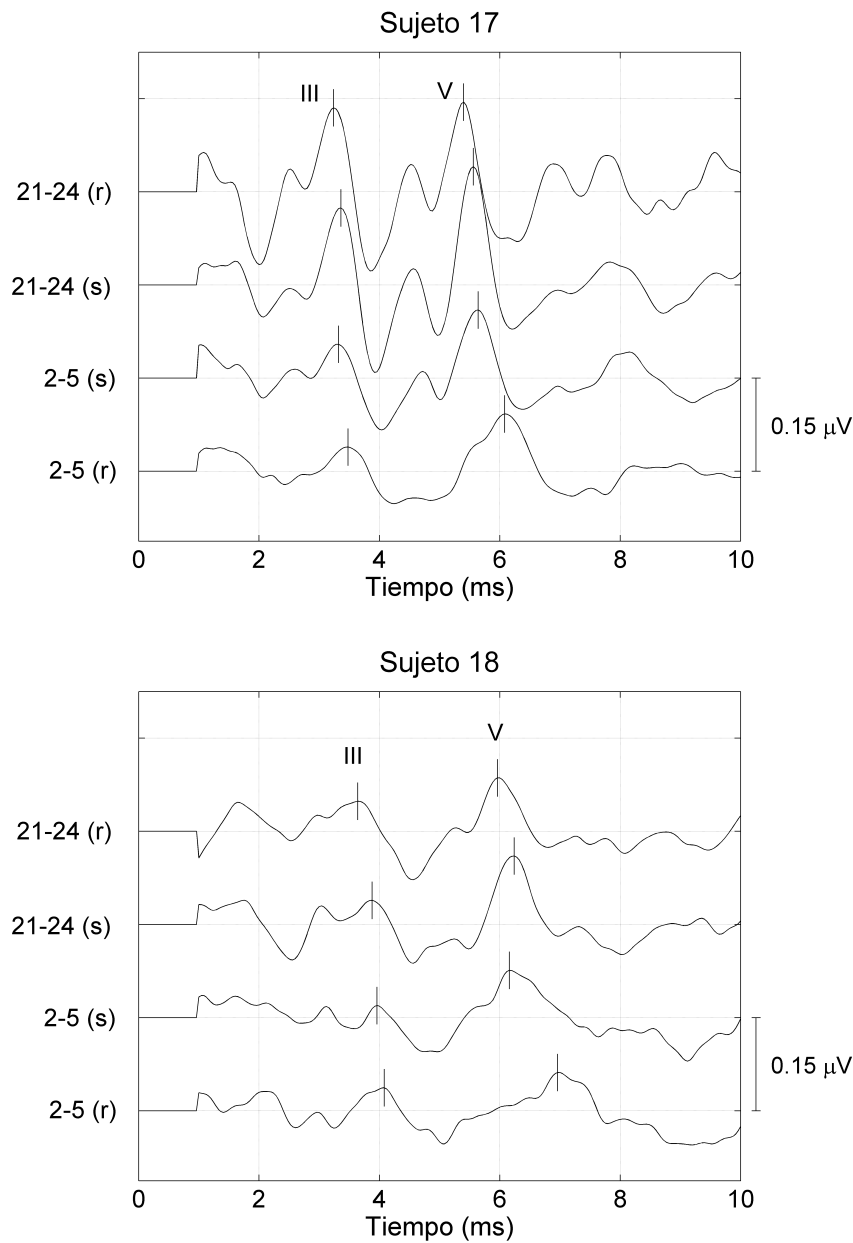


Figura 5.11: Señales ABR de los sujetos #S17 y #S18. Las señales '21-24 (r)' y '2-5 (r)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con secuencias de estimulación ISI_{21-24} e ISI_{2-5} respectivamente. Las señales '21-24 (s)' y '2-5 (s)' representan los ABRs obtenidos mediante la técnica RSA con separación de respuestas en las secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$.

La tabla 5.1 muestra la media y desviación estándar de las latencias y amplitudes de las ondas III y V en un grupo de 18 sujetos. Las amplitudes y latencias medidas sobre los registros ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ son consistentes con otros estudios previos [Jiang *et al.*, 2009; Lasky, 1984; Leung *et al.*, 1998; Lina-Granade *et al.*, 1993; Valderrama *et al.*, 2012a; Yagi & Kaga, 1979]. Esta tabla indica que tanto las amplitudes como las latencias son influenciadas por la tasa de estimulación: las amplitudes disminuyen y las latencias aumentan conforme la tasa de estimulación aumenta como consecuencia de la adaptación. Los efectos de la adaptación en las latencias son más notorios en la onda V que en la onda III, puesto que la tasa de estimulación influencia en mayor medida las componentes más centrales [Jiang *et al.*, 2009; Pratt & Sohmer, 1976; Valderrama *et al.*, 2012a; Yagi & Kaga, 1979]. Esta tabla muestra que, en promedio, (a) los ABRs registrados ‘21-24 (r)’ presentan mayores amplitudes y menores latencias que las señales ‘2-5 (r)’ en ambas ondas; (b) que los ABRs ‘21-24 (s)’ presentan amplitudes y latencias de valores intermedios a los que presentan ‘2-5 (s)’ y ‘21-24 (r)’; y (c) que los ABRs ‘2-5 (s)’ presentan amplitudes y latencias de valores intermedios a los presentados por ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (r)’.

La tabla 5.2 compara las amplitudes y latencias de las ondas III y V a partir de pares de ABRs pertenecientes a cada sujeto y analiza si las diferencias son estadísticamente significativas. Las latencias y amplitudes son analizadas en esta tabla en términos de diferencias y ratio respectivamente. La tabla 5.2 muestra la media y desviación estándar de las diferencias de latencias y ratio de amplitudes entre los siguientes pares de ABRs: ‘21-24 (r)’ vs ‘21-24 (s)’, ‘21-24 (s)’ vs ‘2-5 (s)’, y ‘2-5(r)’ vs ‘2-5 (s)’. El valor de p mostrado en la tabla indica la probabilidad de obtener esos resultados por azar, considerando como referencia diferencias de latencias iguales a cero y ratio de amplitudes igual a uno. La gran desviación estándar de estos parámetros indica una gran variabilidad intersujeto. Esta tabla también muestra que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en términos de amplitudes y latencias (a) entre las señales ABR ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’, y (b) entre cada ABR obtenido mediante la técnica RSA con separación de respuestas y sus correspondientes ABRs registrados. Se considera que la morfología de los registros ‘21-24 (s)’ y ‘21-24 (r)’ es diferente, a pesar de que el ratio

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

	[2-5/21-24]	[2-5]&[21-24]
L_{III} (ms)	3.70 (0.15)	3.63 (0.17)
L_V (ms)	5.96 (0.19)	5.80 (0.18)
A_{III} (μV)	0.14 (0.04)	0.12 (0.03)
A_V (μV)	0.13 (0.04)	0.09 (0.03)

Tabla 5.3: Media (desviación estándar en paréntesis) de las latencias (L) y amplitudes (A) de las ondas III y V de las señales ABR presentadas en la figuras 5.12-5.20.

de A_V no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), ya que el resto de los parámetros (A_{III} , L_{III} y L_V) muestran diferencias significativas.

La figuras 5.12-5.20 muestran señales ABR de 18 sujetos correspondientes a secuencias de estimulación en las que el ISI varía de forma aleatoria conforme a una distribución de probabilidad uniforme entre los rangos [2,5] y [21,24] ms (mostrado como ‘2-5/21-24’ en la figura); y señales ABR correspondientes a secuencias de estimulación las que el ISI varía de forma aleatoria conforme a una distribución uniforme de probabilidad en el rango [21,24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos (mostrado como ‘[2-5] & [21-24]’ en la figura). La media y desviación estándar de las amplitudes y latencias de las ondas III y V en estos registros se muestra en la tabla 5.3. Las ondas III y V se pudieron identificar en todas las señales, a excepción de la onda V en el sujeto 7 para la señal [2-5]&[21-24]. Los pares de ABRs obtenidos en cada sujeto se compararon mediante un test de Student pareado para las diferencias de latencias, y mediante un test de Wilcoxon pareado para el ratio de amplitudes. El análisis de las ondas III y V se hizo con 18 y 17 sujetos respectivamente. Los resultados de este estudio se han presentado en la tabla 5.4. Esta tabla muestra que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre entre los ABRs ‘[2-5/21-24]’ y ‘[2-5]&[21-24]’, lo cual confirma la influencia de los mecanismos lentos de adaptación en la morfología de los ABR.

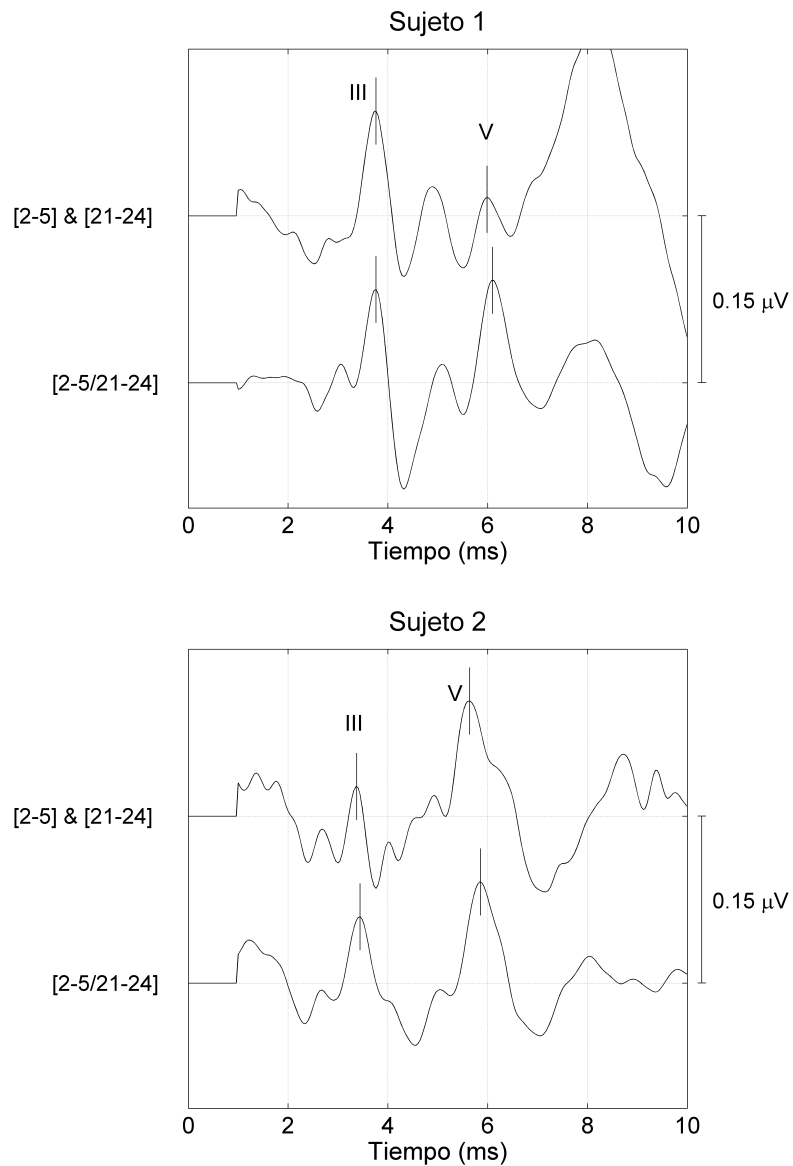


Figura 5.12: Señales ABR de los sujetos #S1 y #S2 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en '[2-5/21-24]' varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en '[2-5]&[21-24]' varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

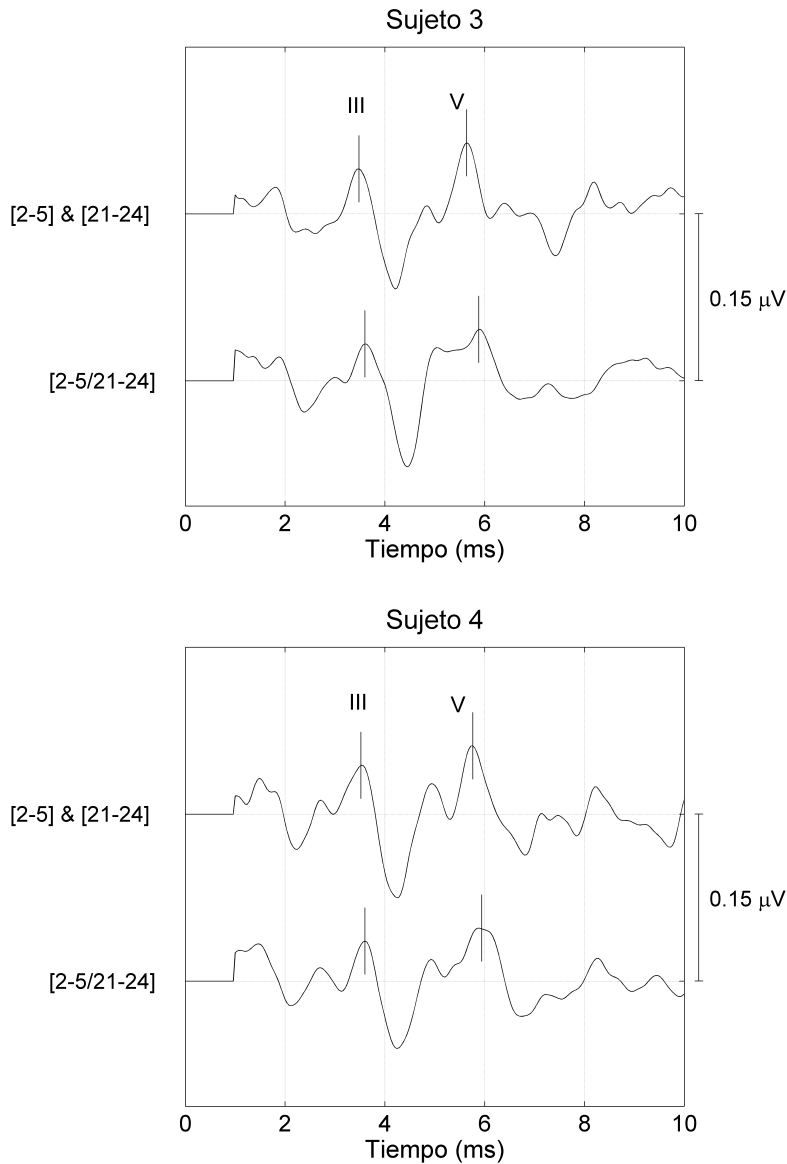


Figura 5.13: Señales ABR de los sujetos #S3 y #S4 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en '[2-5/21-24]' varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en '[2-5]&[21-24]' varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

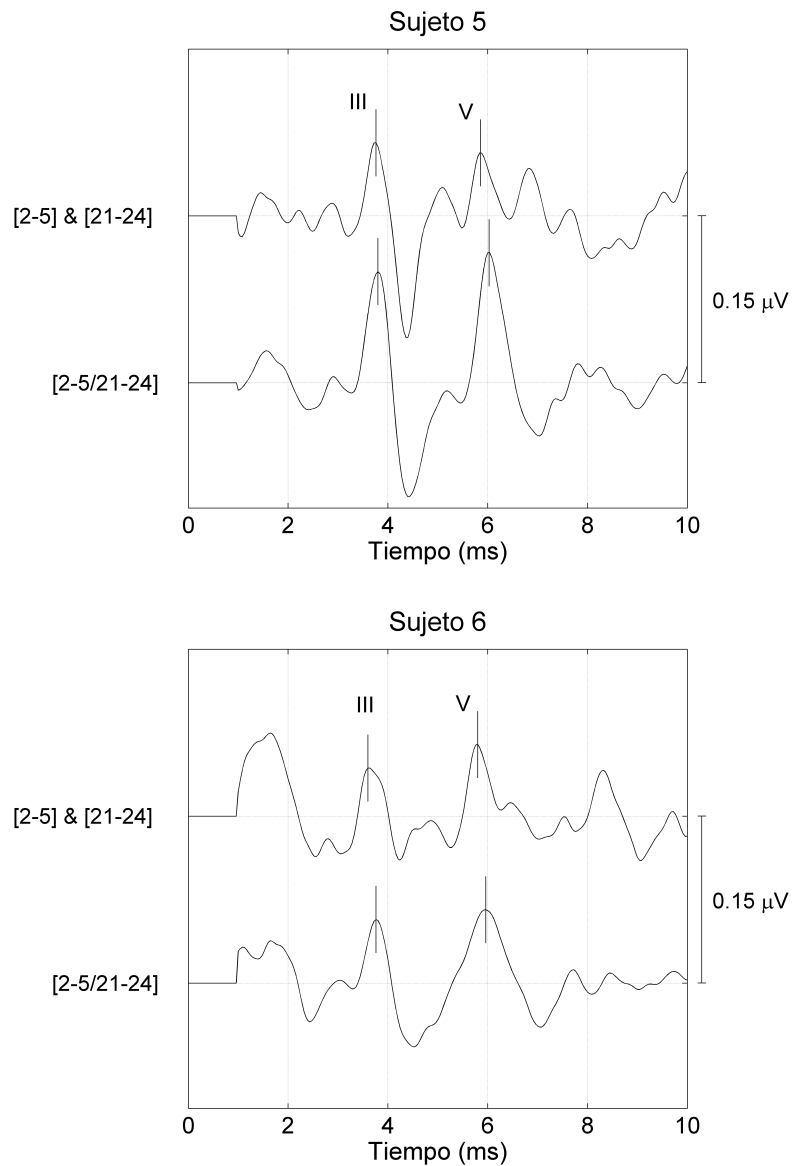


Figura 5.14: Señales ABR de los sujetos #S5 y #S6 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

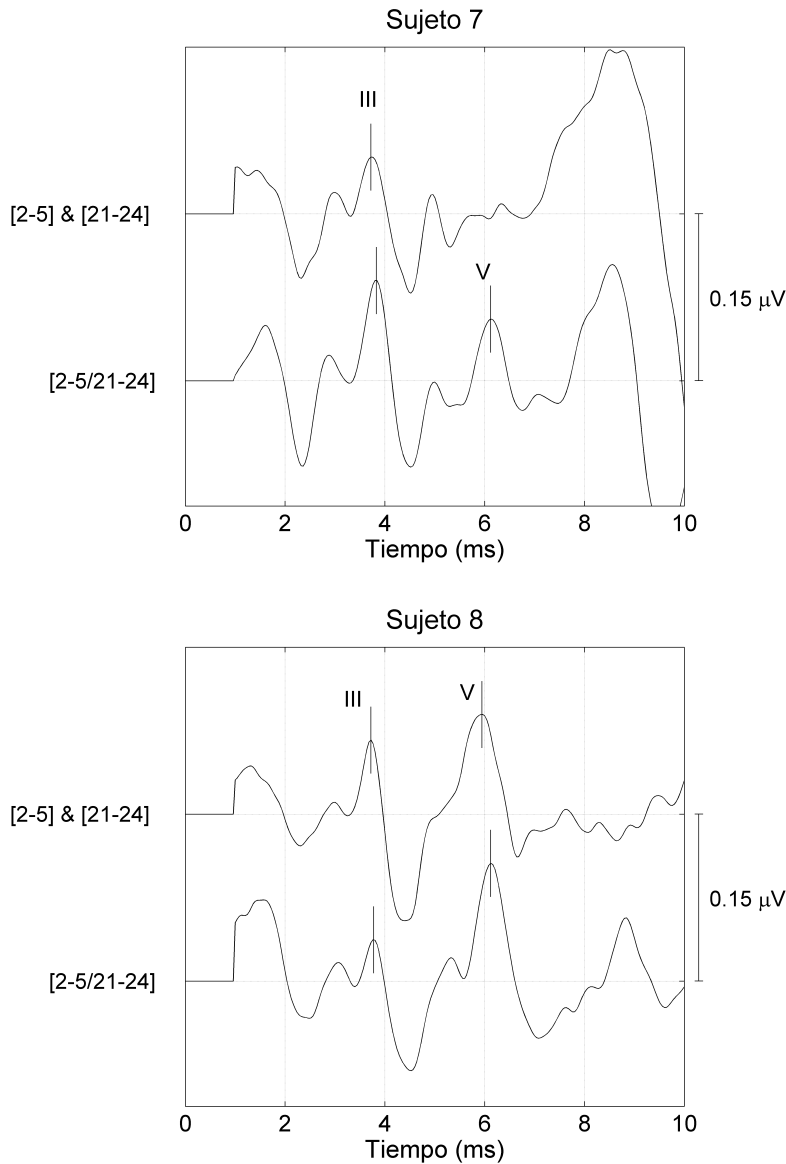


Figura 5.15: Señales ABR de los sujetos #S7 y #S8 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en '[2-5/21-24]' varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en '[2-5]&[21-24]' varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

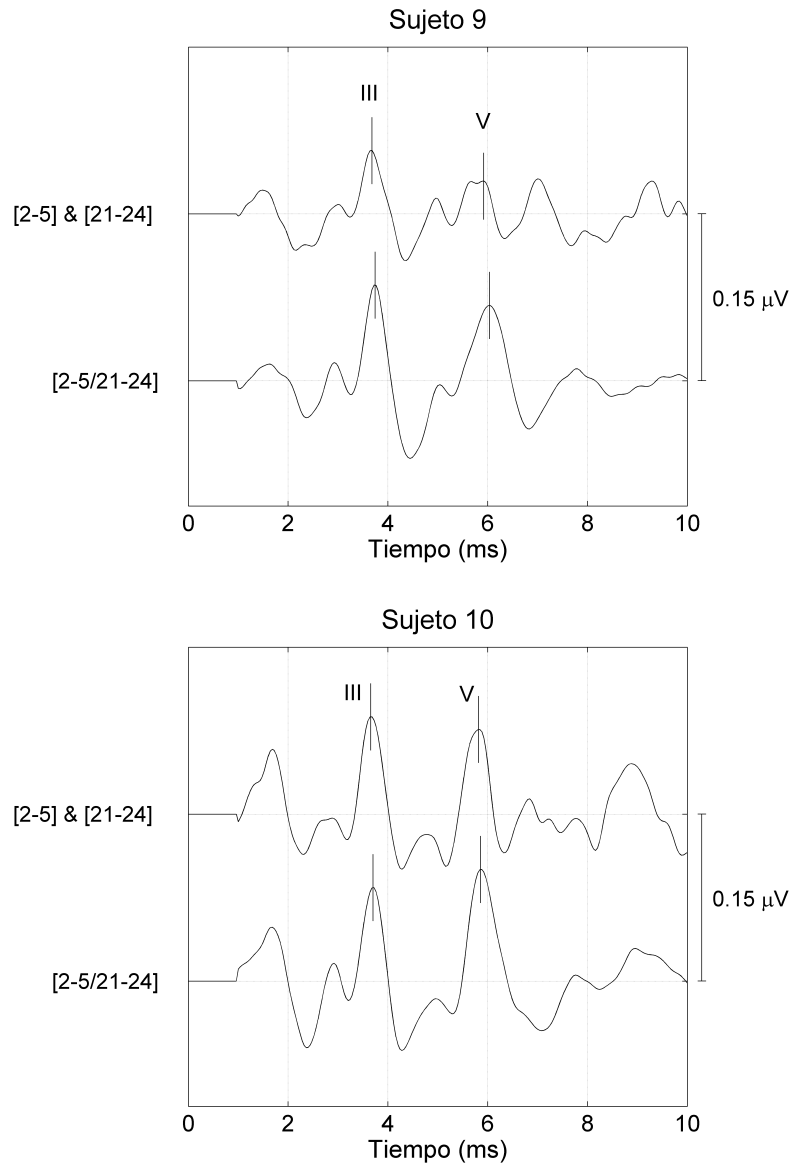


Figura 5.16: Señales ABR de los sujetos #S9 y #S10 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en '[2-5/21-24]' varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en '[2-5]&[21-24]' varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

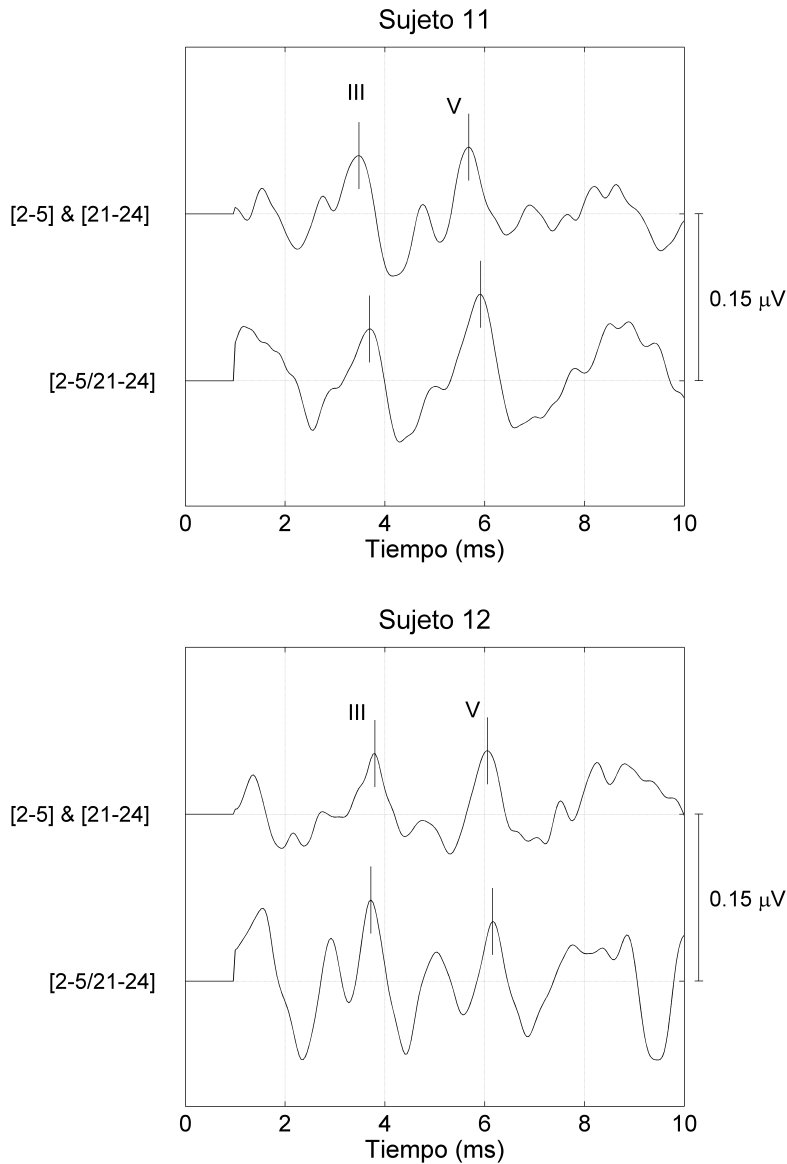


Figura 5.17: Señales ABR de los sujetos #S11 y #S12 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en '[2-5/21-24]' varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en '[2-5]&[21-24]' varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

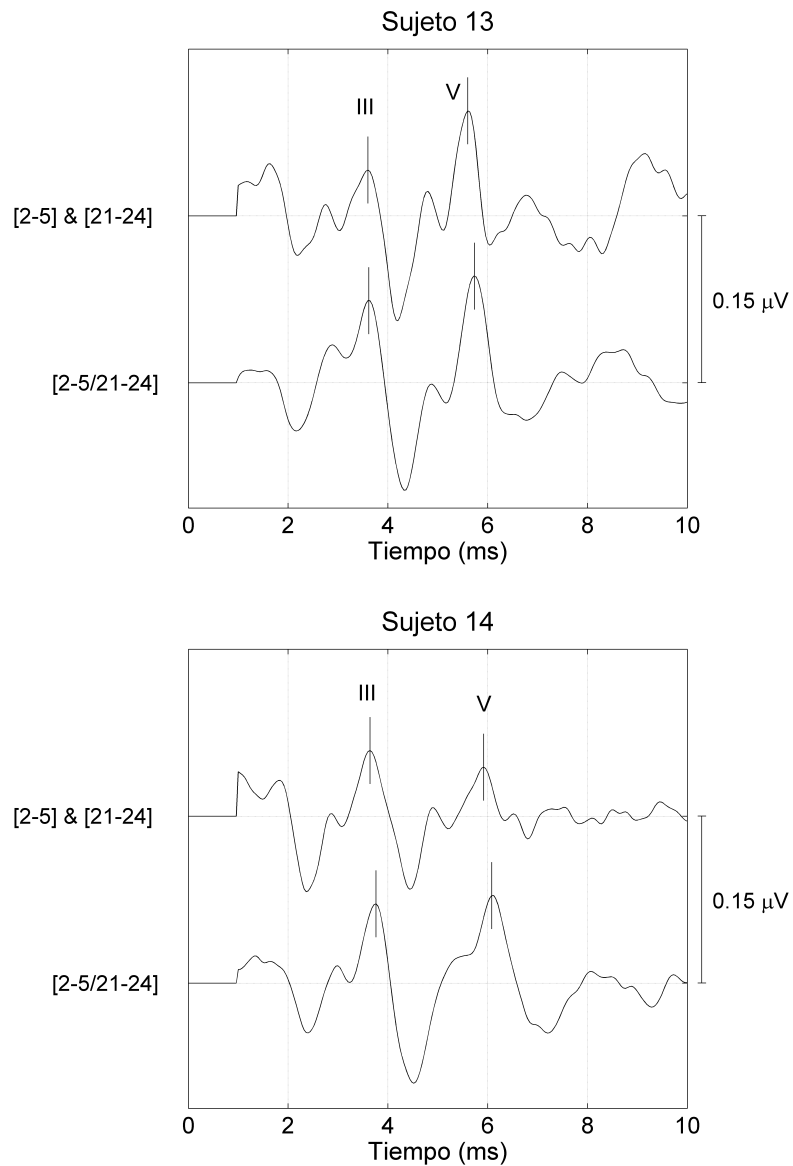


Figura 5.18: Señales ABR de los sujetos #S13 y #S14 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

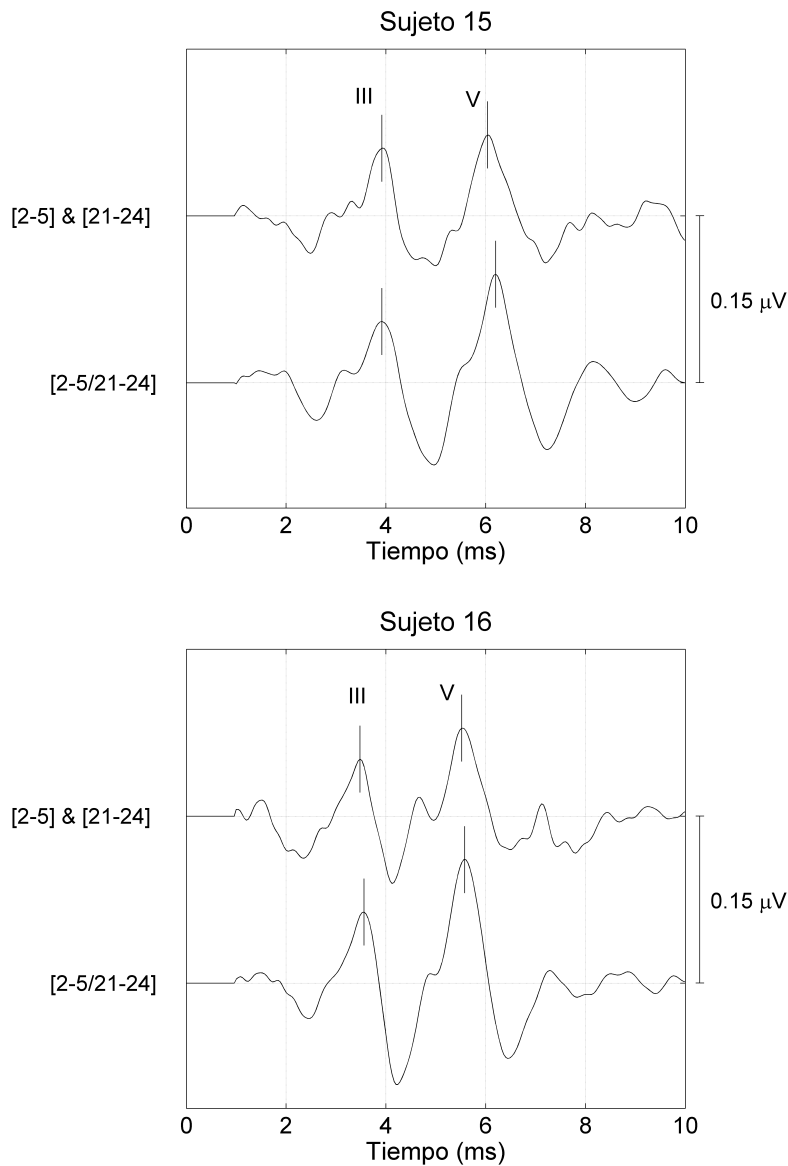


Figura 5.19: Señales ABR de los sujetos #S15 y #S16 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en '[2-5/21-24]' varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en '[2-5]&[21-24]' varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

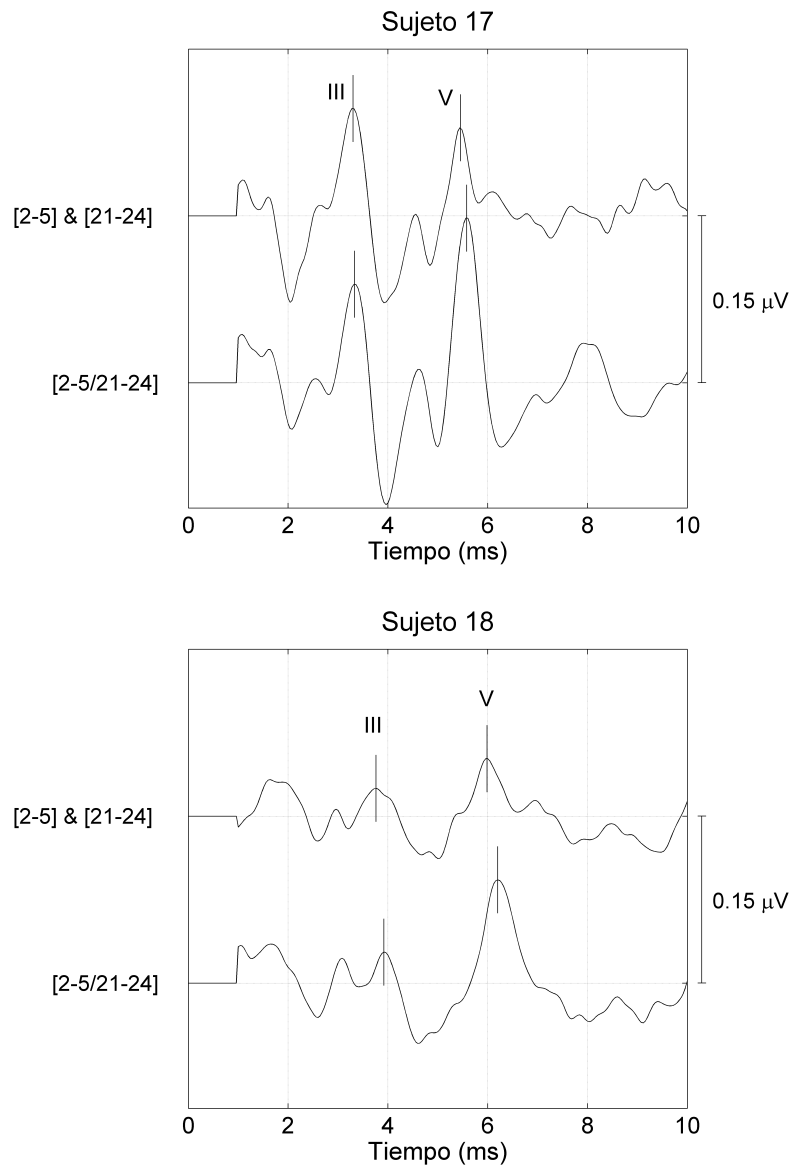


Figura 5.20: Señales ABR de los sujetos #S17 y #S18 obtenidos utilizando 10 000 respuestas auditivas de secuencias de estimulación de la misma distribución de jitter pero diferente orden de presentación de estímulos: mientras que el ISI en ‘[2-5/21-24]’ varía de forma aleatoria en los rangos [2,5] y [21,24] ms por todo lo largo de la secuencia de estimulación, el ISI en ‘[2-5]&[21-24]’ varía de forma aleatoria en el rango [21-24] ms durante los primeros 5000 estímulos, y en el rango [2,5] ms durante los últimos 5000 estímulos.

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

	[2-5/21-24] - [2-5]&[21-24]	
	Media (D.S.)	p
Dif. L_{III} (ms)	0.07 (0.07)	$6 \cdot 10^{-4}$
Dif. L_V (ms)	0.16 (0.05)	$9 \cdot 10^{-10}$
	[2-5/21-24] / [2-5]&[21-24]	
	Media (D.S.)	p
Ratio A_{III}	1.24 (0.29)	0.003
Ratio A_V	1.57 (0.69)	0.003

Tabla 5.4: Intervalo, media (desviación estándar en paréntesis) y valor de p de las diferencias de latencias (L) y ratio de amplitudes (A) entre pares de ABRs obtenidos de cada sujeto en diferentes condiciones de registro. Esta tabla muestra que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las señales ABR ‘[2-5/21-24]’ y ‘[2-5]&[21-24]’.

5.4. Discusión

Este capítulo presenta un estudio de los mecanismos rápidos y lentos de la adaptación neuronal basado en señales ABR obtenidas a altas tasas de estimulación utilizando la técnica RSA. Las señales ABR registradas ‘21-24 (r)’ y ‘2-5 (r)’ se han obtenido utilizando directamente la técnica RSA con respuestas auditivas cuyos ISI variaron de forma aleatoria en los rangos [21,24] ms y [2,5] ms respectivamente. Las señales ABR separadas ‘21-24 (s)’ y ‘[2,5] (s)’ se obtuvieron utilizando RSA con separación de respuestas con EEGs registrados a partir de secuencias de estimulación $ISI_{2-5/21-24}$. La técnica RSA con separación de respuestas permite la clasificación de respuestas en función de si el ISI con el estímulo anterior pertenece al intervalo [21,24] ms o [2,5] ms. La comparación de las señales ABR se realizó mediante un análisis de latencias y amplitudes. Si los ABRs separados fuesen iguales a sus correspondientes ABR registrados (o de forma equivalente, los dos ABRs separados fuesen diferentes), los mecanismos rápidos de adaptación predominarían sobre los lentos puesto que la morfología de la respuesta estaría influenciada en mayor medida por el ISI del estímulo anterior. Por otro lado, si los ABRs separados fuesen diferentes a sus correspondientes ABRs registrados y ambos ABRs separados fuesen similares, indicaría que los mecanismos lentos de adaptación predominarían sobre los rápidos puesto que la morfología de la respuesta estaría fuertemente determinada por la tasa de estimulación promedio de un número elevado de estímulos anteriores (pero no por el ISI del estímulo anterior).

Los resultados de este estudio indican que la mayor parte de los sujetos presentan una situación intermedia entre estas dos hipótesis, lo cual sugiere que tanto los mecanismos rápidos como los lentos influyen la morfología de la respuesta auditiva. Existe una gran variabilidad entre sujetos (figuras 5.3-5.11). Por ejemplo, las señales ABR separadas en los sujetos #S10 y #S17 presentan diferencias significativas en las amplitudes, pero pequeñas diferencias en las latencias; los sujetos #S1 y #S5 presentan altas diferencias tanto en amplitudes como en latencias; y sujetos como #S15 y #S16 muestran pequeñas diferencias en amplitud pero altas diferencias en latencias. En promedio, las latencias y amplitudes de las principales ondas en las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (s)’ están, respectivamente,

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

en una posición intermedia entre la de las señales ‘2-5 (s)’ y ‘21-24 (r)’ por un lado, y entre las de las señales ‘21-24 (s)’ y ‘2-5 (r)’ por otro lado (tabla 5.1). Los resultados presentados en la tabla 5.2 muestran que las señales ABR separadas son estadísticamente diferentes, y que existen diferencias estadísticamente significativas entre los ABR separados y sus correspondientes señales ABR registradas. Estos datos indican que la morfología de los ABR separados está influenciada tanto por el ISI del estímulo anterior como por la tasa promedio de estimulación de varios estímulos anteriores, lo cual sugiere que los procesos de adaptación neuronal incluyen mecanismos rápidos y lentos.

Este estudio también ha incluido un protocolo experimental para detectar la influencia de los mecanismos lentos de adaptación en la morfología de señales ABR. Los resultados presentados en las figuras 5.12-5.20 y en las tablas 5.3 y 5.4 muestran diferencias estadísticamente significativas entre señales ABR obtenidas a partir de secuencias de estimulación con ISIs largos y cortos distribuidos de forma uniforme a lo largo de toda la secuencia de estimulación (con un ISI promedio de 13 ms) y señales ABR obtenidas con una distribución de ISIs largos en el comienzo (con un ISI promedio de 22.5 ms) y de ISIs cortos al final de la secuencia de estimulación (con un ISI promedio de 3.5 ms). Estos resultados confirman la existencia de mecanismos lentos de adaptación en señales ABR. Además, estos resultados indican que la morfología de las señales ABR no sólo está influenciada por la tasa de estimulación promedio, sino también por la distribución del jitter y secuenciación de los estímulos.

Los resultados presentados en este trabajo son coherentes con estudios previos, en los que los mecanismos de adaptación rápidos y lentos se han caracterizado en animales en términos de la tasa de disparo [Eggermont, 1985; Javel, 1996; Westerman & Smith, 1984; Yates & Robertson, 1985]. Los mecanismos rápidos de adaptación analizados en este estudio se manifiestan durante los primeros pocos milisegundos desde la generación del estímulo y pueden estar relacionados con los *fast adaptation mechanisms* descritos en Westerman & Smith [1984] y Yates & Robertson [1985]. Aunque la constante de tiempo para los mecanismos lentos de adaptación no se ha determinado en este trabajo, los resultados presentados en las tablas 5.3 y 5.4 indican que la constante de tiempo de los mecanismos lentos de adaptación debe ser mayor que 20 ms, puesto que de otra manera no se habrían

detectado los efectos de los mecanismos lentos de adaptación en este experimento. Los mecanismos lentos de adaptación observados en estos experimentos pueden estar relacionados con los *short-term adaptation mechanisms* definidos por [Westerman & Smith \[1984\]](#) y los *long-term adaptation mechanisms* descritos en [Javel, 1996](#)], cuyas constantes de tiempo varían desde varias decenas de milisegundos a algunos segundos.

La naturaleza no invasiva del proceso de registro de las señales ABR es apropiada para estudiar los efectos de la adaptación en seres humanos. Tradicionalmente, la adaptación del sistema auditivo fue analizada mediante la presentación al sujeto de trenes de estímulos a un ISI fijo, y comparando la morfología de los ABRs de cada posición en el tren [\[Lasky, 1997; Polyakov & Pratt, 2003; Thornton & Coleman, 1975\]](#). Este método presenta la limitación de que el ISI debe ser mayor que la ventana de promediación, por lo que los efectos de la adaptación no pueden ser observados a tasas mayores de 100 Hz (considerando una ventana de promediación estándar de 10 ms). Las técnicas como MLS, CLAD o QSD permiten el registro de señales ABR a tasas muy altas de estimulación [\[Delgado & Ozdamar, 2004; Eysholdt & Schreiner, 1982; Jewett *et al.*, 2004; Ozdamar & Bohórquez, 2006\]](#). Estas técnicas obtienen la señal ABR mediante el uso de estímulos con cierto jitter y diferentes procesos de deconvolución de respuestas solapadas, las cuales requieren el procesamiento conjunto de una serie de bloques de respuestas, y por tanto, limitan el estudio de los mecanismos de adaptación rápidos y lentos puesto que asumen que cada clic evoca siempre la misma respuesta. La técnica RSA con separación de respuestas permite el procesamiento individual de respuestas auditivas a tasas superiores a 100 Hz, el cual ha sido utilizado para estudiar los mecanismos de adaptación rápidos y lentos. El control flexible de la distribución del jitter, el diseño de secuencias de estímulos, y el procesamiento individual de respuestas son ventajas de la técnica RSA que pueden ser de interés en el diseño de ciertos experimentos en audiología.

A pesar de que los mecanismos de adaptación rápidos y lentos analizados en este estudio parecen estar relacionados con los cambios en el proceso de mecano-transducción auditiva, el origen de estos mecanismos debe ser analizado de forma separada. Generalmente se acepta un límite, aproximadamente fijado en unos 50 ms, para separar las componentes afectadas por la atención (componen-

5. ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS DE ADAPTACIÓN NEURONAL

tes endógenas, latencias > 50 ms) y componentes que no lo están (componentes exógenas, latencias < 50 ms) [Eggermont, 2007]. Por un lado, la constante de tiempo de los mecanismos rápidos de adaptación descritos en este trabajo es inferior a 22.5 ms, lo cual indica que estos efectos deben estar asociados a mecanismos de adaptación neuronal. Por otro lado, aunque la constante de tiempo de los mecanismos lentos de adaptación no se ha determinado en este trabajo, definitivamente es mayor que 22.5 ms, pues de otra manera no se habrían observado diferencias en la morfología entre las señales '[2-5]&[21-24]' y '[2-5/21-24]'. Por tanto, parte de los mecanismos lentos de adaptación mostrados en estos experimentos podrían estar asociados a cambios generados por mecanismos centrales asociados a la habituación (dependientes del estado de atención) [Groves & Thompson, 1970; Rankin *et al.*, 2009; Thompson, 2009; Thompson & Spencer, 1966].

Existen numerosos estudios que han demostrado que la morfología de las señales ABR depende de la tasa de estimulación promedio, [Burkard *et al.*, 1996a,b; Jiang *et al.*, 2009; Lasky, 1984; Valderrama *et al.*, 2012a], sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado de forma teórica ni experimental que la distribución del jitter influya en la morfología de los ABRs. Este hecho puede deberse a la premisa de invarianza en el tiempo de las respuestas auditivas que asumen las técnicas basadas en deconvolución (por ejemplo, MLS, CLAD, QSD). El sistema auditivo puede exhibir un comportamiento invariante en el tiempo cuando se utiliza un jitter reducido. Los resultados presentados en este trabajo muestran que la morfología de las señales ABR no sólo está influenciada por el ISI del estímulo anterior, sino también por la tasa de estimulación promedio de numerosos estímulos anteriores, por la distribución del jitter y por el orden de presentación de los estímulos. Es decir, los estímulos de secuencias de estimulación con un jitter elevado evocarán respuestas auditivas de morfología diferente. Por tanto, las técnicas basadas en deconvolución deberían considerar estos parámetros en el momento de asumir la invarianza en el tiempo de las respuestas auditivas.

Capítulo 6

DetECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

6.1. Introducción

La evaluación de la calidad de un registro está relacionada con la probabilidad de que exista respuesta evocada auditiva, la cual está generalmente asociada a la cantidad de ruido del registro [Elberling & Don, 2007; Sejdic & Lipsitz, 2013]. El uso de técnicas automáticas para la evaluación de la calidad y detección de repuestas ABR puede favorecer la finalización automática del proceso de adquisición, evitando el registro de respuestas innecesarias cuando exista una respuesta evocada auditiva de suficiente calidad, y consecuentemente, haciendo un uso más eficiente del tiempo de registro [Don & Elberling, 1996; Ozdamar & Delgado, 1996; Sparacino *et al.*, 2002]. Del mismo modo, la identificación y caracterización automática de picos (amplitudes y latencias), puede ser de utilidad para proporcionar una interpretación automática de la señal ABR [Delgado & Ozdamar, 1994]. Además, las técnicas automáticas eliminan posibles sesgos derivados de las interpretaciones subjetivas de los registros, incrementando la uniformidad entre las condiciones de test, entre los pacientes y el personal técnico de registro [Eilers *et al.*, 1991; Gentiletti-Faenze *et al.*, 2003; Hermmann *et al.*, 1995;

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

McFarland *et al.*, 1980; Ozdamar *et al.*, 1994; Pool & Finitzo, 1989]. El uso de técnicas automáticas de evaluación de calidad permite también la comparación del rendimiento de diferentes técnicas de estimulación (MLS, QSD, CLAD, RSA, etc.) y técnicas de rechazo de artefacto. Estas ventajas hacen aconsejable el uso de técnicas automáticas para la detección de respuesta en propósitos de screening para ayudar al operador en la toma de decisiones [Busa *et al.*, 2007].

Se han propuesto en la literatura una serie de técnicas para proporcionar una evaluación automática de señales ABR [Elberling & Don, 2007]. Algunos de ellos son el test de Raileigh, el test de Watson's U2, el test de Kuiper, el test de Hodges-Ajne's, el Q-test de Cochran y el test de Friedman [Cebulla *et al.*, 2000; Stürzebecher & Cebulla, 1997]; el reconocimiento automático de la función latencia intensidad de las componentes de los ABR [Vannier *et al.*, 2001]; MASTER, un sistema de adquisición de datos diseñado para evaluar la evaluación auditiva mediante respuestas de estado estable [John & Picton, 2000]; el método de cruce por cero [Fridman *et al.*, 1982]; realce adaptativo de señal [Chan *et al.*, 1995]; multifiltros y autómata atribuido [Gronfors, 1993]; análisis de la covarianza de un *single-trial* [Galbraith, 2001]; y métodos de análisis automático de identificación de picos basados en una base de datos de señales ABR a partir de un número extenso (> 80) de sujetos normoyentes [Sundaramoorthy *et al.*, 2000; Vannier *et al.*, 2002]. A pesar del gran número de técnicas de evaluación de la calidad disponibles, tan sólo unas pocas se han implementado en sistemas comerciales [Bahmer *et al.*, 2010; Hall & Rupp, 1997; IERASG, 2011]. Las estrategias de evaluación de la calidad más comunes están basadas en el coeficiente de correlación y en la estimación de la distribución F de la relación señal ruido (SNR) utilizando un único punto (*single point*) de la respuesta (Fsp). Estas técnicas están descritos en detalle en la sección 2.5.2. El procedimiento basado en el coeficiente de correlación se basa en la reproducibilidad de dos ABRs consecutivos obtenidos en condiciones similares para determinar la presencia o ausencia de respuesta evocada auditiva [Weber & Fletcher, 1980]. La técnica Fsp proporciona una estimación de la SNR de la respuesta. La potencia de ruido se evalúa en esta técnica mediante la varianza de la distribución de amplitudes de un punto fijo de la respuesta a lo largo de todos los sweeps, y la potencia de señal se estima a partir de la respuesta promediada [Elberling & Don, 1984].

En este capítulo se describe, se valida y se aplica la técnica *fitted parametric peaks* (FPP). La técnica FPP puede ser de utilidad (a) para parametrizar de forma automática las componentes más importantes de señales ABR en términos de amplitud, latencia y anchura; y (b) para proporcionar una estimación automática de la calidad del registro ABR basándose en las evaluaciones individuales de la calidad proporcionadas en cada onda. Esta técnica se basa en picos paramétricos de morfología similar a la de las ondas de las señales ABR que se ajustan a las principales componentes de una señal ABR de test. Al contrario de otras técnicas basadas en plantillas, FPP no precisa de una base de datos de plantillas predefinidas, lo cual permite una aplicación más flexible de esta técnica.

El resto del capítulo está organizado de la siguiente manera. La sección 6.2 describe en detalle la técnica FPP. En la sección 6.3, el rendimiento de la técnica descrita se evalúa mediante dos experimentos. El experimento 1 compara la parametrización automática de las ondas III y V proporcionada por la técnica FPP con un procedimiento manual realizado mediante un experto audiólogo sobre una serie de señales ABR obtenidas a varias tasas de estimulación. El experimento 2 compara la evaluación de la calidad proporcionada de forma automática por FPP con las técnicas automáticas basadas en el coeficiente de correlación, F_{sp} y correlación cruzada con una plantilla ABR predefinida, en términos del grado de similitud con la evaluación subjetiva proporcionada por un número de expertos sobre un conjunto de señales ABR de diferente calidad. Además, este experimento incluye un estudio comparativo de validación de respuesta en términos de sensibilidad y especificidad. En la sección 6.4 se aplica la técnica FPP en una serie de actividades de investigación desarrolladas en secciones anteriores de esta tesis, en las cuales se utilizó una técnica de evaluación automática de la calidad alternativa por una cuestión metodológica. Finalmente, la sección 6.5 presenta un resumen y la discusión de los resultados.

Los resultados de este trabajo han sido presentados en la conferencia *IEEE/EMBS Special Topic Conference on Point-of-Care Healthcare Technologies (PoCHT)*, Bangalore, India (16-18 de enero, 2013) [Valderrama *et al.*, 2013a]; y en un artículo de investigación en la revista *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [Valderrama *et al.*, 2014d].

6.2. Fitted parametric peaks (FPP)

El enfoque de evaluación de la calidad de respuestas ABR más común está basado en evaluaciones subjetivas proporcionadas por un experto. Sin embargo, las evaluaciones subjetivas pueden diferir de un evaluador a otro [Arnold, 1985; Kakiashvili *et al.*, 2012; Vannier *et al.*, 2002]. Este sesgo representa un problema que puede solucionarse mediante el uso de técnicas de evaluación automática de la calidad [Busa *et al.*, 2007; Eilers *et al.*, 1991; Gentiletti-Faenze *et al.*, 2003; Hermmann *et al.*, 1995; McFarland *et al.*, 1980; Ozdamar *et al.*, 1994; Pool & Finitzo, 1989]. Esta sección describe *fitted parametric peaks* (FPP), una nueva técnica que proporciona una evaluación automática de la calidad de respuestas ABR y la parametrización de picos en términos de amplitud (A), latencia (L) y anchura (W).

El enfoque de esta técnica se basa en el uso de plantillas que se ajustan a las ondas de las señales ABR. El uso de plantillas para este propósito fue propuesto por primera vez por Elberling [1979], en donde se realiza la correlación cruzada de la señal ABR de test con una plantilla utilizada como referencia. La principal desventaja de esta técnica es que requiere la compilación de una base de datos de plantillas correspondiente a cada configuración de registro (intensidad, tasa, polaridad, etc.). Por el contrario, la técnica FPP no requiere el uso de una base de datos puesto que la plantilla que se utiliza es una función paramétrica. La evaluación de calidad proporcionada por FPP se basa en el procedimiento subjetivo utilizado generalmente por los audiólogos para evaluar la presencia de respuesta en una señal de test. Las ondas más persistentes en señales ABR generalmente son las ondas III y V, y por tanto, se puede asumir que una respuesta es válida si al menos estas dos componentes pueden identificarse. El procedimiento de FPP ajusta un pico modelado conforme a una función paramétrica a las ondas III y V, y evalúa la calidad considerando la similitud de la señal ABR a los picos paramétricos ajustados. La función paramétrica viene definida por:

$$x(t, A, L, W) = A \cdot K_0 \cdot \left(1 - \frac{(t - L)^2}{W^2}\right) \cdot \exp\left(\frac{-(t - L)^2}{2 \cdot W^2}\right) \quad (6.1)$$

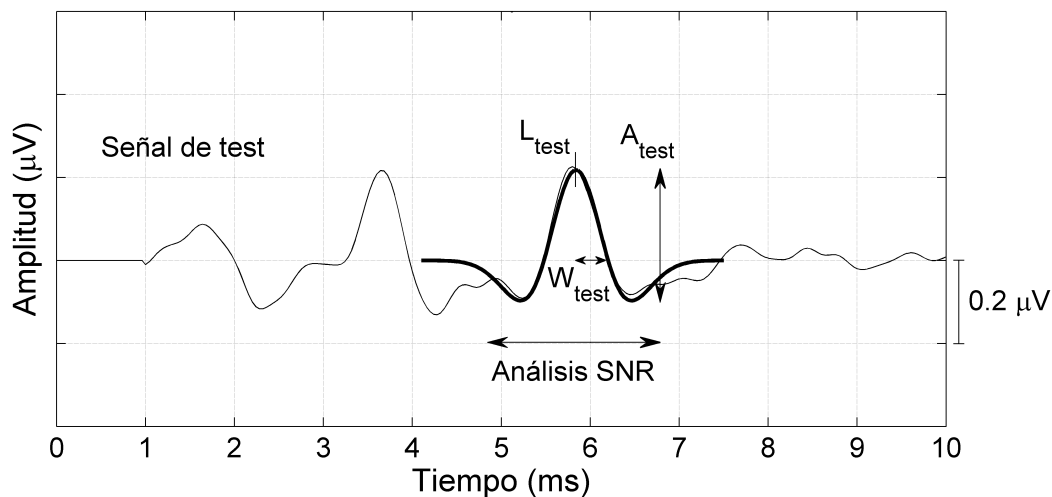


Figura 6.1: Parámetros involucrados en la técnica de evaluación automática de la calidad basada en ajuste de picos sintetizados (FPP). En esta figura, se resalta el pico paramétrico ajustado a la onda V de una señal ABR de test.

Esta función paramétrica se la conoce generalmente como *Mexican hat wavelet*, y corresponde (excepto por el signo y la constante de normalización) a la segunda derivada de una función Gaussiana de media L y desviación estándar W . K_0 es una constante que hace que $x(t, A, L, W)$ tenga una amplitud pico-pico igual a A . El valor de K_0 que cumple este criterio es:

$$K_0 = 1 + 2 \cdot \exp(-3/2) = 1,446260320296860 \quad (6.2)$$

De acuerdo con la definición de la función paramétrica $x(t, A, L, W)$, A representa la amplitud pico-pico de la onda, L la latencia, y W la semianchura del pico. La figura 6.1 muestra una señal ABR y el pico paramétrico que se ajusta a la onda V. La búsqueda de los parámetros que definen el pico paramétrico ajustado incluye una búsqueda tridimensional (para A , L y W). Sin embargo, este proceso puede ser optimizado computacionalmente reduciéndose la búsqueda a una sola dimensión del parámetro W . La latencia (L_0) y amplitud (A_0) óptimas del pico paramétrico ajustado pueden obtenerse directamente para cada anchura evaluada (W_{test}). La latencia es calculada mediante la correlación cruzada de la señal ABR con el pico paramétrico de una determinada anchura. Este paso es independiente

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

de la amplitud del pico paramétrico. La búsqueda de la latencia óptima se realiza en un intervalo alrededor de la latencia de referencia. La latencia de referencia puede obtenerse a partir de bibliografía relacionada y dependerá de la configuración de registro (intensidad, tasa, etc.). El intervalo sobre el que la latencia óptima se busca debe ser suficientemente grande para considerar las variaciones normales de la latencia intersujeto, y al mismo tiempo, debe ser suficientemente estrecho para impedir la inclusión de ondas adyacentes en la correlación cruzada. Se ha considerado apropiado para esta aplicación un intervalo de 3 ms. Considerando la anchura de test (W_{test}) y la latencia óptima para esa latencia (L_0), la amplitud óptima (A_0) puede estimarse directamente mediante la proyección de la respuesta $\mathbf{y}(t)$ sobre el pico paramétrico $\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})$, considerando las propiedades del producto escalar de señales muestreadas:

$$\mathbf{x}_1(t) \cdot \mathbf{x}_2(t) = \sum_{n=0}^N x_1(t_n) \cdot x_2(t_n) \quad (6.3)$$

$$\|\mathbf{x}_1(t)\|^2 = \mathbf{x}_1(t) \cdot \mathbf{x}_1(t) \quad (6.4)$$

Con estas definiciones, la proyección de la señal ABR $\mathbf{y}(t)$ sobre la función paramétrica con latencia L_0 y anchura W_{test} puede calcularse utilizando el vector unitario asociado:

$$\mathbf{u}_x(t, L_0, W_{test}) = \frac{\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})}{\|\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})\|} \quad (6.5)$$

$$\begin{aligned} & (\mathbf{y}(t) \cdot \mathbf{u}_x(t, L_0, W_{test})) \cdot \mathbf{u}_x(t, L_0, W_{test}) = \\ = & \frac{\mathbf{y}(t) \cdot \mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})}{\|\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})\|} \cdot \frac{\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})}{\|\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})\|} = \\ = & \frac{\mathbf{y}(t) \cdot \mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})}{\|\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})\|^2} \cdot \mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test}) = \\ = & A_0 \cdot \mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test}) = \mathbf{x}(t, A_0, L_0, W_{test}) \end{aligned} \quad (6.6)$$

Y por tanto, la amplitud puede calcularse directamente como:

$$A_0 = \frac{\mathbf{y}(t) \cdot \mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})}{\|\mathbf{x}(t, 1, L_0, W_{test})\|^2} \quad (6.7)$$

Considerando que el ajuste se realiza alrededor de cada onda (alrededor de la onda III o de la onda V), la realización del producto escalar debe estar restringida a un intervalo alrededor de la latencia L_0 . Se ha encontrado apropiado utilizar un intervalo de 2 ms puesto que este intervalo está relacionado con el periodo dominante del ABR. Puesto que la latencia L_0 y la amplitud A_0 se estiman directamente para cada anchura analizada W_{test} (mediante correlación cruzada y proyección vectorial respectivamente), cada anchura puede evaluarse considerando la energía del error entre la señal ABR de test y el pico paramétrico en el intervalo:

$$\begin{aligned} \mathbf{e} &= \sum_{\substack{t_n \leq L_0 + 1 \text{ ms} \\ t_n \geq L_0 - 1 \text{ ms}}} (y(t_n) - x(t_n, A_0, L_0, W_{test}))^2 \\ &= \|\mathbf{y}(t) - \mathbf{x}(t, A_0, L_0, W_{test})\|^2 \end{aligned} \quad (6.8)$$

y por tanto, la anchura W_{test} del pico paramétrico que mejor se ajusta al pico (W_{peak}) es la que minimiza el error. Los valores óptimos de latencia (L_{peak}) y amplitud (A_{peak}) son los correspondientes a L_0 y A_0 para la anchura W_{peak} .

La relación señal-ruido (SNR) asociada a cada pico puede estimarse a partir de este ajuste como el ratio entre la la energía del pico paramétrico y la energía del error (que se puede asumir como ruido):

$$SNR_{peak} = \frac{\|\mathbf{x}(t, A_{peak}, L_{peak}, W_{peak})\|^2}{\|\mathbf{y}(t) - \mathbf{x}(t, A_{peak}, L_{peak}, W_{peak})\|^2} \quad (6.9)$$

que también puede expresarse en dB:

$$SNR_{peak}(dB) = 10 \cdot \log_{10}(SNR_{peak}) \quad (6.10)$$

La SNR puede utilizarse para evaluar la calidad de forma independiente para cada onda. Finalmente, se puede definir un parámetro global de calidad como el valor de SNR mínimo de las ondas III y V:

$$Q_{FPP}(dB) = \min \left\{ SNR_{III}(dB), SNR_V(dB) \right\} \quad (6.11)$$

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

La técnica FPP puede configurarse para proporcionar una detección automática de respuesta considerando (a) si los valores de amplitudes, anchura y latencia de los picos paramétricos son coherentes con la literatura, y (b) si el parámetro de estimación global de la calidad (Q_{FPP}) excede un umbral predefinido. Este umbral representa la calidad mínima requerida para considerar un registro como una señal ABR válida.

Las rutinas software que implementan la técnica FPP están programadas en Matlab y se aportan como material suplementario en el apéndice [A.5](#).

6.3. Evaluación de la técnica

La técnica FPP se valida en este estudio mediante dos experimentos. El experimento 1 evalúa la capacidad de FPP para determinar automáticamente las latencias y amplitudes de las ondas III y V mediante una comparación de estas medidas tomadas de forma manual por un audiólogo y de forma automática por la técnica FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas a diferentes tasas de estimulación. En el experimento 2, el rendimiento de las técnicas automáticas de evaluación de calidad basadas en FPP, en el coeficiente de correlación (r), F_{sp} , y correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr), se ha contrastado (a) con la evaluación subjetiva proporcionada por 5 evaluadores expertos sobre un conjunto de señales ABR de diferente calidad, y (b) mediante un estudio de validación de respuesta en términos de sensibilidad y especificidad. Esta sección proporciona detalles sobre el protocolo seguido en el registro de los EEGs y presenta los resultados de ambos experimentos.

6.3.1. Registro de EEGs y procesamiento de señal

El procedimiento de registro de EEGs consistió en la presentación de estímulos auditivos a los sujetos y el registro de sus respuestas eléctricas asociadas (sweeps). La estimulación del sistema auditivo se realizó mediante clics de 0.1 ms de duración en polaridad de rarefacción. La intensidad utilizada para obtener las señales ABR de este estudio fue 70 dB nHL (equivalente a 103.54 dB peSPL). Los electrodos activo, referencia y tierra se colocaron respectivamente en la parte

Tasa de estimulación (Hz)	L_{III}	L_V
30	3.72	5.68
45	3.74	5.69
55	3.80	5.79
72	3.86	5.90
83	3.90	5.97
100	3.94	6.07
125	4.00	6.21
167	4.03	6.40
250	4.09	6.72

Tabla 6.1: Latencias de referencia (en ms) para las ondas III y V a varias tasas de estimulación.

superior de la frente, en la mastoides ipsilateral y en la parte inferior de la frente. La impedancia interelectrodo fue siempre menor a $10\text{ k}\Omega$ en las frecuencias de interés. El EEG registrado fue amplificado 86 dB y filtrado paso banda (100 a 3500 Hz). Esta señal se muestreó a 25 kHz y se almacenó utilizando 16 bits de cuantización. Las señales digitales se procesaron con algoritmos implementados en Matlab. La técnica FPP se implementó en este estudio utilizando los valores de referencia de latencia mostrados en la tabla 6.1, un intervalo de 3 ms alrededor de las latencias de referencia para la determinación de la latencia óptima y un intervalo de 2 ms para la evaluación de la SNR. La tabla 6.1 muestra la latencia para las ondas III y V a varias tasas de estimulación evocadas a una intensidad de 70 dB nHL, basándose en los datos publicados en [Picton *et al.*, 1981; Stone *et al.*, 2009; Valderrama *et al.*, 2012a]. La descripción detallada del proceso de registro de señales ABR utilizado en este estudio puede encontrarse en el capítulo 3 de esta tesis.

6.3.2. Experimento 1

6.3.2.1. Material y métodos

El rendimiento de la técnica FPP para parametrizar de forma automática las componentes más importantes de señales ABR se ha evaluado en este primer experimento mediante una comparación de las latencias y amplitudes de las

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

ondas III y V medidas de forma manual por un audiólogo experto y de forma automática mediante la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas a partir de un conjunto de 8 sujetos normoyentes (7 hombres y 1 mujer, de edades comprendidas entre 26 y 35 años) a las tasas de estimulación 45, 55, 83, 100, 125, 167 y 250 Hz utilizando la técnica de estimulación *randomized stimulation and averaging* (RSA). La técnica RSA permite el registro de señales ABR a altas tasas de estimulación utilizando estímulos presentados con cierto jitter. La técnica RSA está descrito con detalle en la sección 4.2.1 de esta tesis. Las secuencias de estimulación utilizadas en este estudio se generaron utilizando un jitter de 4 ms. 5 registros de 4000 sweeps fueron registrados sobre cada sujeto a cada tasa de estimulación, por tanto, el número de señales ABR utilizadas en este estudio fue de 320 (8 sujetos, 8 tasas de estimulación, 5 registros). Las latencias se midieron de forma manual como el intervalo de tiempo en milisegundos entre el comienzo del estímulo y el valor máximo del pico, y las amplitudes se midieron en microvoltios como la diferencia entre el valor máximo del pico y el valor mínimo del siguiente valle [Burkard & Don, 2007; Hall, 2007]. Las medidas de latencia y amplitud en función de la tasa de estimulación tomadas de forma manual por un audiólogo y de forma automática mediante la técnica FPP se ajustaron a una función polinómica de tercer orden, calculándose el coeficiente de determinación (R^2) para cada distribución. Además del análisis basado en el ajuste polinomial utilizando los datos estimados (amplitudes y latencias estimadas), se realizó un análisis similar utilizando datos normalizados. La normalización consistió en la supresión del valor promedio de cada sujeto y la suma de la media global con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los valores de las amplitudes y latencias que no cumplieron un criterio mínimo para ser consideradas ondas válidas fueron excluidas del análisis. El criterio utilizado en este estudio como umbral de detección de ondas auditivas fue $SNR_{peak} \geq 2dB$ y $A_{peak} \geq 0,05\mu V$.

6.3.2.2. Resultados

Las figuras 6.2-6.4 muestran los valores de latencias y amplitudes de las ondas III y V medidas de forma manual (MAN) por un audiólogo y de forma automática mediante la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR sobre

los ocho sujetos normoyentes a las distintas tasas de estimulación. Los datos experimentales se han ajustado a un polinomio de tercer orden para analizar el comportamiento de estos parámetros en función de la tasa de estimulación. Este análisis muestra (a) que la latencia de los picos incrementa conforme aumenta la tasa de estimulación, con un desplazamiento más pronunciado en la onda V que en la onda III, y (b) que la amplitud de ambos picos disminuye conforme aumenta la tasa de estimulación. Estos efectos son coherentes con la literatura, y son una consecuencia de la adaptación neuronal [Gillespie & Müller, 2009; Thornton & Coleman, 1975; Valderrama *et al.*, 2014e]. Los valores bajos del coeficiente de determinación (R^2) de los parámetros analizados en este estudio para las ondas III y V (figuras 6.2-6.4, panel superior), especialmente en las amplitudes, se deben a la gran variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación se ven incrementados de manera significativa después de la normalización de los datos. El análisis de los datos después de la normalización (figuras 6.2-6.4, panel inferior) indica que los coeficientes de determinación de las latencias y amplitudes de las ondas III y V son mayores cuando los parámetros se estiman automáticamente por la técnica FPP que cuando los parámetros son medidos de forma manual.

Las figuras 6.5-6.6 muestran un análisis comparativo de las latencias y amplitudes de las ondas III y V estimadas de forma manual por un audiólogo y estimadas de forma automática por la técnica FPP en el mismo set de señales ABR. En primer lugar, esta figura muestra que todas las ondas III y V han sido identificadas correctamente por la técnica FPP. Además, el análisis de regresión lineal ajustado a los datos experimentales indica (a) que la parametrización automática de los picos por FPP en términos de latencia y amplitud está fuertemente relacionada con el procedimiento manual ($r > 0,9$ en todas las medidas), (b) que las latencias estimadas por FPP son significativamente precisas puesto que la curva de regresión lineal es muy cercana a las curvas $FPP = MAN$ (líneas de puntos), y (c) que existe un ligero bias entre las amplitudes medidas de forma manual y automáticamente por la técnica FPP, posiblemente como consecuencia del ruido local, el cual sistemáticamente provoca una sobreestimación de las amplitudes por el método manual. La figura 6.7 muestra cuatro ejemplos de señales ABR utilizadas en este experimento, junto a la evaluación de la calidad y los picos paramétricos ajustados a las ondas III y V.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

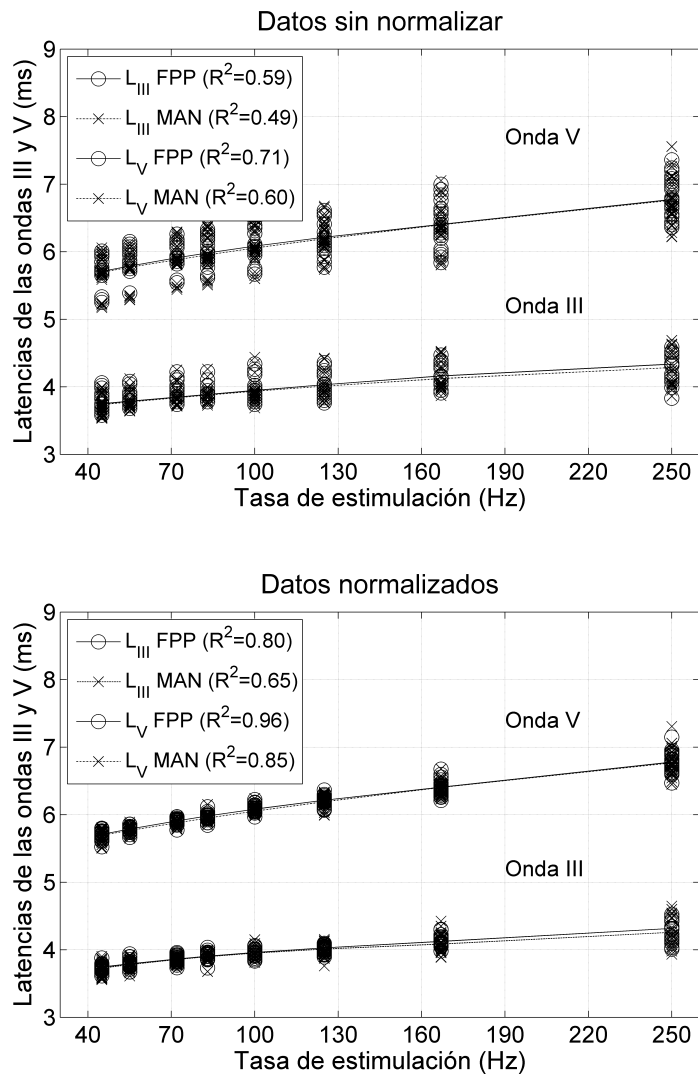


Figura 6.2: Medidas de latencia (L) de las ondas III y V tomadas de forma manual (MAN) y automática con la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de ocho sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Se presentan también los datos normalizados con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación (R^2) obtenidos en este estudio para cada parámetro indican que el modelo latencias se describe mejor mediante la técnica FPP.

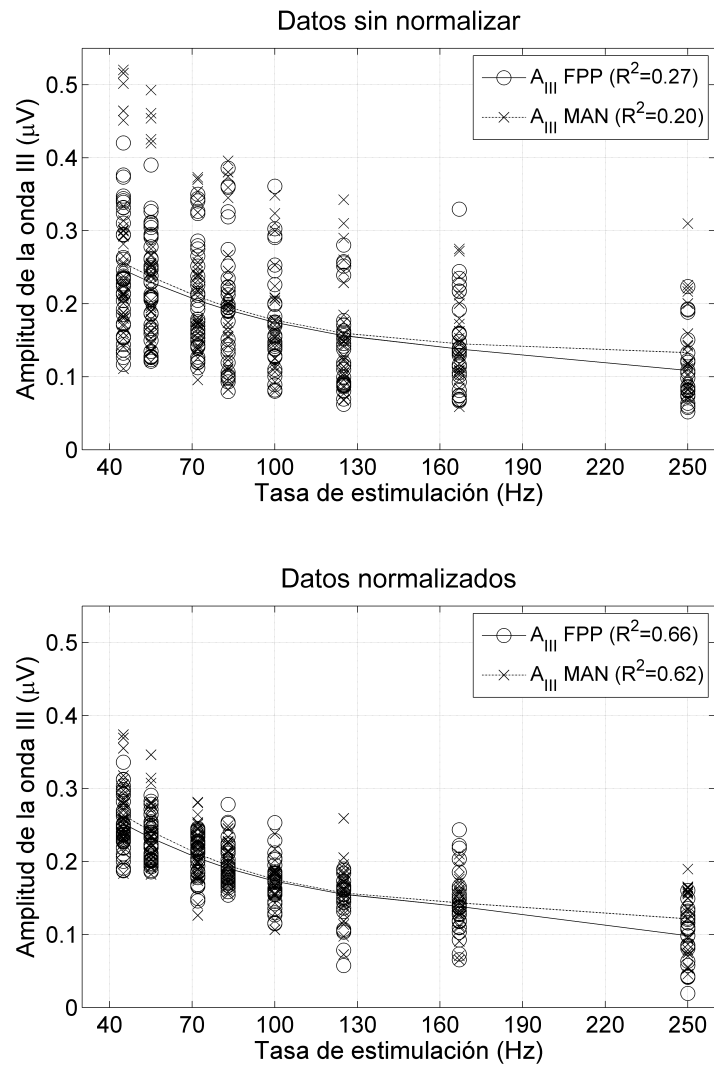


Figura 6.3: Medidas de amplitud (A) de la onda III tomadas de forma manual (MAN) y automática con la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de ocho sujetos normoyentes a diferentes tasas de estimulación. Se presentan también los datos normalizados con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación (R^2) obtenidos en este estudio para cada parámetro indican que el modelo de amplitud de la onda III se describe mejor mediante la técnica FPP.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

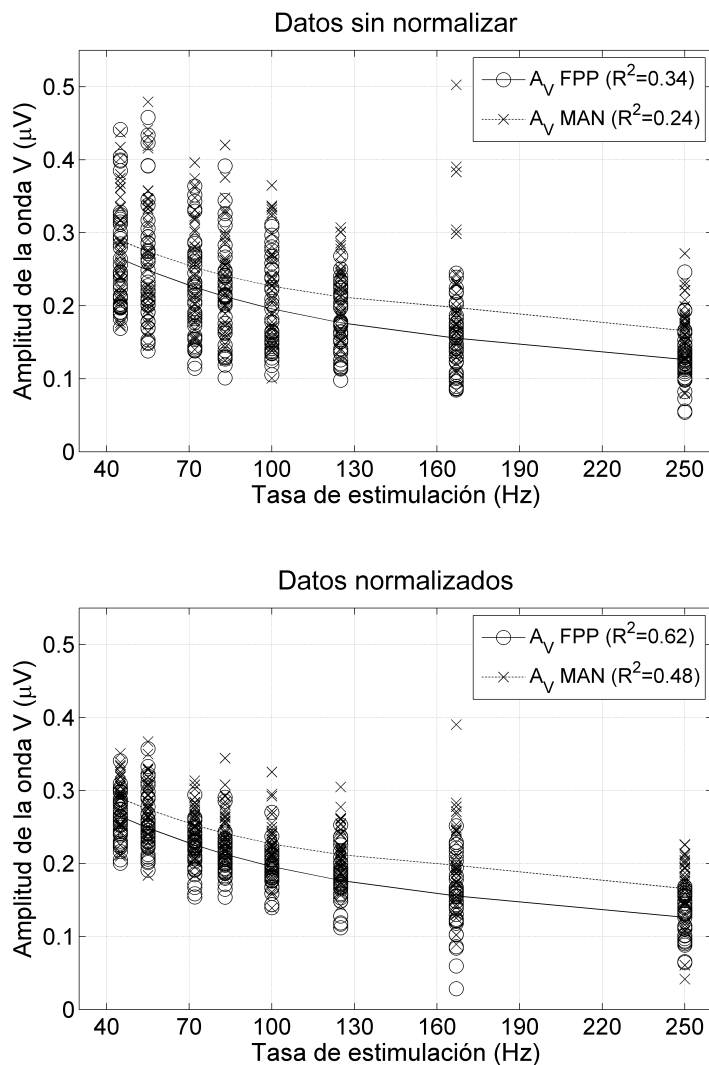


Figura 6.4: Medidas de amplitud (A) de la onda V tomadas de forma manual (MAN) y automática con la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de ocho sujetos normoyentes a diferentes tasas de estimulación. Se presentan también los datos normalizados con la intención de disminuir la variabilidad intersujeto. Los coeficientes de determinación (R^2) obtenidos en este estudio para cada parámetro indican que el modelo de amplitud de la onda V se describe mejor mediante la técnica FPP.

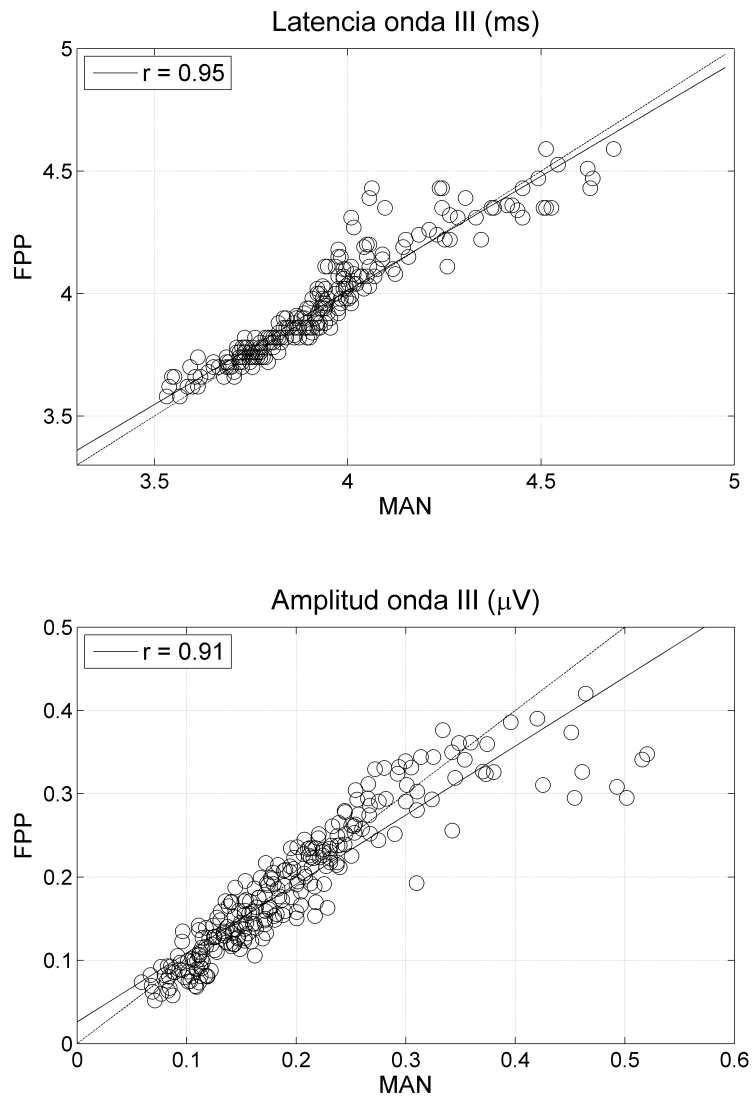


Figura 6.5: Análisis comparativo de las latencias de la onda III medidas de forma manual por un audiólogo y estimadas automáticamente por la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas a diferentes tasas de estimulación. El modelo de regresión lineal de los datos experimentales se compara con la curva $FPP = MAN$ (línea de puntos).

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

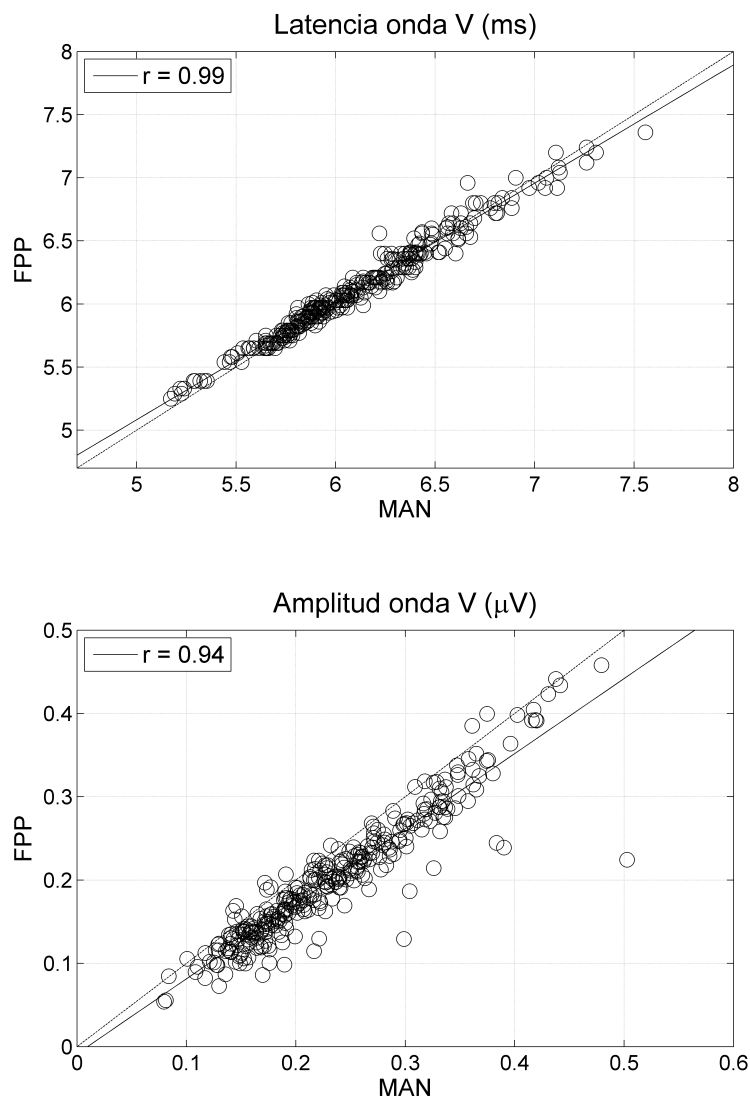


Figura 6.6: Análisis comparativo de las latencias de la onda V medidas de forma manual por un audiólogo y estimadas automáticamente por la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas a diferentes tasas de estimulación. El modelo de regresión lineal de los datos experimentales se compara con la curva $FPP = MAN$ (línea de puntos).

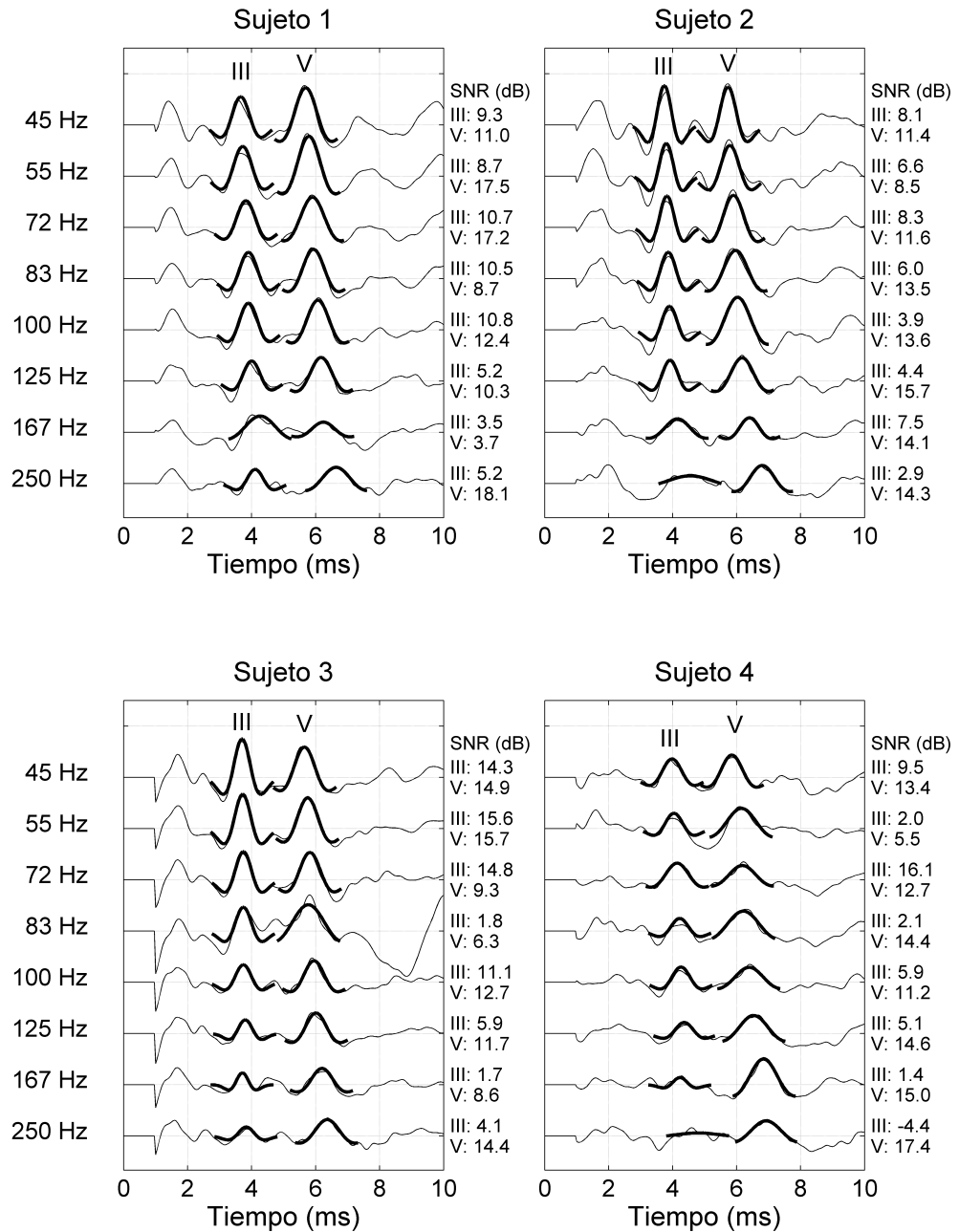


Figura 6.7: Ejemplos de señales ABR de cuatro sujetos normoyentes obtenidos a varias tasas de estimulación utilizando la técnica RSA. Los picos paramétricos ajustados a las ondas III y V se resaltan en la figura, y las evaluaciones automáticas de la calidad por la técnica FPP se muestran junto a cada registro.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

La tabla 6.2 presenta la media y desviación estándar de las latencias, amplitudes, anchuras, y SNRs medidas automáticamente por la técnica FPP en las ondas III y V. Esta tabla muestra la tendencia de los parámetros conforme aumenta la tasa de estimulación: las latencias aumentan, la latencia interpico entre las ondas III y V aumenta debido al mayor desplazamiento de la onda V con respecto a la onda III, las amplitudes de ambas componentes disminuyen, las anchuras incrementan en ambas ondas posiblemente debido a la desincronización neuronal [Petoe *et al.*, 2010], y las SNRs de ambas ondas tiende a disminuir debido a la baja amplitud de las ondas. La tabla 6.3 presenta la media y desviación estándar de las latencias y amplitudes medidas de forma manual en las ondas III y V. El análisis de las tablas 6.2 y 6.3 muestra que, en promedio, existe una estrecha similitud entre los valores medidos de forma manual y estimados automáticamente por la técnica FPP en las latencias de las ondas III y V, y en la amplitud de la onda III. Con respecto a la amplitud de la onda V, existe una diferencia sistemática de unas pocas decenas de nanovoltios en los valores medidos de forma manual y automática por la técnica FPP. Esta diferencia puede deberse a que el valle que sigue tras la onda V no se ajusta perfectamente al pico sintetizado. En cualquier caso, los valores de las latencias, amplitudes y anchuras mostrados en ambas tablas son coherentes con los reportados en estudios previos [Jiang *et al.*, 2009; Lasky, 1984; Leung *et al.*, 1998; Lina-Granade *et al.*, 1993; Pratt & Sohmer, 1976; Yagi & Kaga, 1979].

Los resultados de este estudio indican que la técnica FPP proporciona una estimación coherente de las latencias y amplitudes de las principales componentes de las señales ABR.

Tasa (Hz)	L_{III}	L_V	$L_V - L_{III}$	A_{III}	A_V
45	3.74 (0.13)	5.71 (0.20)	1.97 (0.15)	0.25 (0.08)	0.26 (0.07)
55	3.79 (0.10)	5.80 (0.20)	1.99 (0.15)	0.23 (0.07)	0.25 (0.08)
72	3.86 (0.13)	5.91 (0.18)	2.04 (0.15)	0.21 (0.07)	0.22 (0.07)
83	3.91 (0.12)	5.98 (0.19)	2.06 (0.14)	0.20 (0.08)	0.21 (0.07)
100	3.92 (0.15)	6.09 (0.22)	2.12 (0.15)	0.17 (0.07)	0.19 (0.06)
125	4.01 (0.17)	6.21 (0.20)	2.21 (0.16)	0.14 (0.06)	0.18 (0.05)
167	4.18 (0.15)	6.41 (0.26)	2.19 (0.23)	0.15 (0.07)	0.15 (0.04)
250	4.33 (0.25)	6.77 (0.25)	2.42 (0.15)	0.11 (0.05)	0.13 (0.04)
Tasa (Hz)	W_{III}	W_V	SNR_{III}	SNR_V	
45	0.37 (0.05)	0.46 (0.05)	9.19 (2.83)	12.41 (3.03)	
55	0.38 (0.04)	0.47 (0.06)	8.30 (3.37)	12.78 (3.55)	
72	0.37 (0.05)	0.49 (0.06)	8.58 (3.34)	12.38 (2.68)	
83	0.38 (0.05)	0.53 (0.08)	8.05 (3.96)	12.67 (3.37)	
100	0.38 (0.06)	0.50 (0.07)	7.62 (3.67)	13.16 (2.91)	
125	0.40 (0.08)	0.50 (0.07)	7.64 (3.22)	12.57 (3.14)	
167	0.52 (0.14)	0.52 (0.08)	6.59 (4.02)	11.25 (3.05)	
250	0.54 (0.12)	0.58 (0.10)	5.42 (2.23)	11.39 (3.06)	

Tabla 6.2: Media (y desviación estándar en intervalos de confianza) de las latencias (L), amplitudes (A), anchuras (W), y SNRs de las ondas III and V medidas de forma automática por la técnica FPP en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Las latencias y anchuras están medidas en ms, amplitudes en μV , y SNRs en dB.

Tasa (Hz)	L_{III}	L_V	$L_V - L_{III}$	A_{III}	A_V
45	3.73 (0.15)	5.70 (0.23)	1.97 (0.20)	0.25 (0.10)	0.29 (0.07)
55	3.78 (0.11)	5.78 (0.22)	1.98 (0.18)	0.23 (0.10)	0.28 (0.09)
72	3.87 (0.14)	5.90 (0.22)	2.03 (0.19)	0.21 (0.08)	0.25 (0.07)
83	3.91 (0.16)	5.91 (0.40)	1.97 (0.43)	0.20 (0.09)	0.24 (0.07)
100	3.90 (0.14)	6.07 (0.24)	2.11 (0.20)	0.17 (0.08)	0.22 (0.07)
125	4.00 (0.20)	6.21 (0.23)	2.20 (0.24)	0.15 (0.07)	0.21 (0.05)
167	4.16 (0.19)	6.40 (0.29)	2.22 (0.27)	0.15 (0.06)	0.20 (0.08)
250	4.36 (0.37)	6.77 (0.30)	2.41 (0.21)	0.12 (0.06)	0.17 (0.04)

Tabla 6.3: Media (y desviación estándar en intervalos de confianza) de las latencias (L), amplitudes (A), anchuras (W), y SNRs de las ondas III and V medidas de forma manual en un conjunto de 320 señales ABR obtenidas de 8 sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Las latencias y anchuras están medidas en ms, amplitudes en μV , y SNRs en dB.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

6.3.3. Experimento 2

6.3.3.1. Material y métodos

En este segundo experimento, el rendimiento de la técnica FPP se ha comparado con las técnicas de evaluación automática de la calidad basadas en el coeficiente de correlación (r), Fsp, y correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr). Las señales ABR utilizadas en este test han consistido en un set de 500 registros obtenidos sobre 10 sujetos normoyentes (6 hombres y 4 mujeres, de edades comprendidas entre 21 y 37 años). Cada registro se obtuvo con estímulos auditivos presentados de forma periódica a una tasa de 30 Hz, a un número diferente de sweeps promediados (100, 300, 900, 1800 y 9500). De estos 500 registros, 40 de ellos se obtuvieron sin estimulación acústica, por lo que no se generó respuesta auditiva en estos registros.

El análisis del coeficiente de correlación (r) se realizó en el intervalo [1,10] ms para minimizar el efecto del artefacto de estimulación registrado. El *single point* elegido en la implementación de la técnica Fsp fue la muestra 100 (correspondiente al cuarto milisegundo de la ventana de promediación, considerando $f_s = 25kHz$). La forma de onda utilizada en la técnica Cross Corr se construyó a partir de

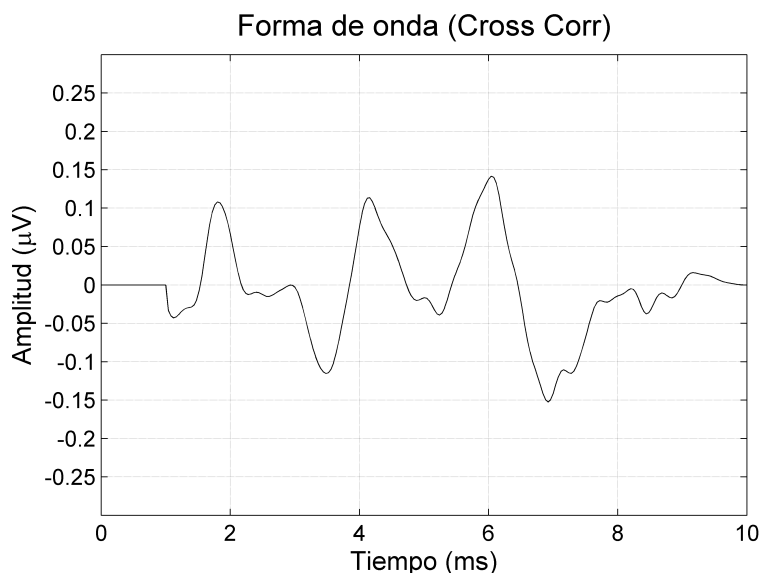


Figura 6.8: Plantilla utilizada en la técnica Cross Corr.

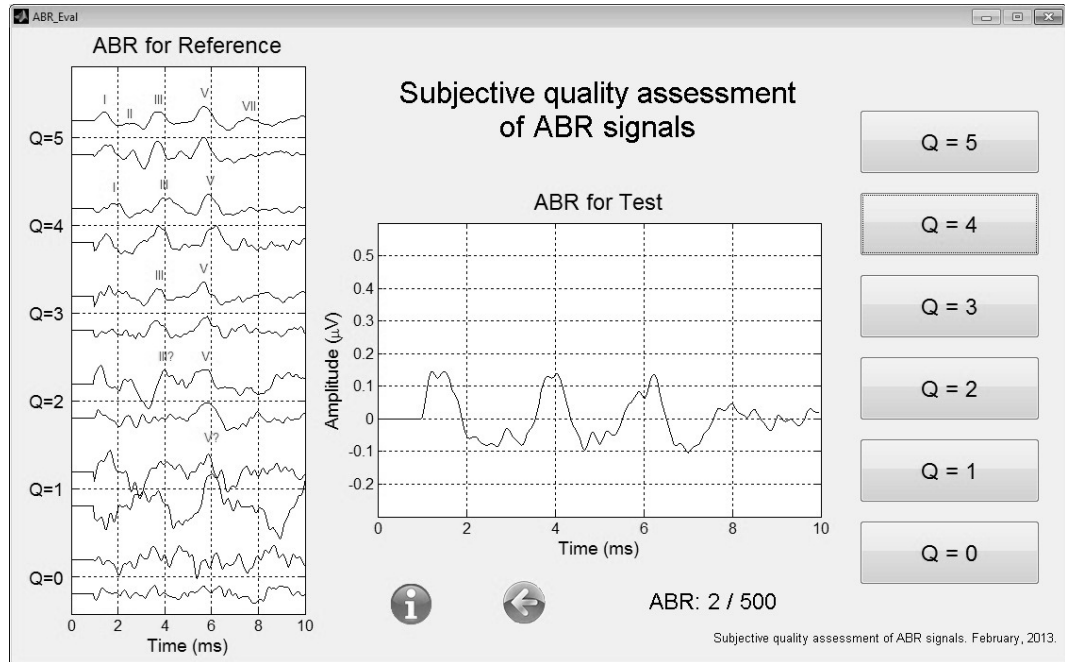


Figura 6.9: Captura de pantalla de la aplicación informática desarrollada para la evaluación subjetiva de la calidad.

señales ABR registradas sobre 30 sujetos normoyentes (17 hombres y 13 mujeres, de edades comprendidas entre 17 y 34 años), utilizando la misma configuración de registro que en las señales de test. Los sujetos utilizados para la generación de esta plantilla fueron diferentes a los utilizados para obtener las señales ABR de test. Cada señal ABR utilizada para generar la plantilla se normalizó en amplitud en función de su valor RMS, se le aplicó una ventana cosenoidal en el intervalo [1,8] ms, y se escaló en amplitud proporcionando un valor RMS igual a la media de los valores RMS de los registros originales. La media de estas señales proporcionó la plantilla utilizada en la técnica Cross Corr, la cual puede observarse en la figura 6.8. Las técnicas basadas en el coeficiente de correlación (r), en Fsp, y en Cross Corr están descritas en detalle en la sección 2.4 de esta tesis y, respectivamente, en Weber & Fletcher [1980], Elberling & Don [1984] y Elberling [1979].

Los resultados obtenidos con las técnicas automáticas fueron comparados con la evaluación subjetiva proporcionada por cinco expertos. Cada experto tenía al

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

menos tres años de experiencia en el análisis de señales ABR. A los expertos se les pidió que evaluaran la calidad de una serie de señales ABR en función del siguiente criterio: $Q = 0$, no se observa respuesta; $Q = 1$, la onda V puede intuirse (señal ABR muy ruidosa); $Q = 2$, la onda V puede ser identificada pero el resto de las ondas no son claras (señal ABR ruidosa); $Q = 3$, las ondas III y V pueden ser fácilmente identificadas (ABR ligeramente ruidoso); $Q = 4$, las ondas I, III y V pueden ser identificadas (señal ABR de buena calidad); y $Q = 5$, todas las componentes de las señales ABR pueden ser fácilmente identificadas (señal ABR de excelente calidad). Se desarrolló una aplicación informática programada para presentar las señales ABR de test y pedir al evaluador su evaluación subjetiva sobre la calidad de cada registro. Para cada nivel de calidad, se presentaron dos señales ABR de ejemplo para que el evaluador las tuviera de referencia. El orden de presentación de las señales ABR fue aleatorio en cada test. La figura 6.9 muestra una captura de pantalla de la aplicación informática desarrollada para la evaluación subjetiva de la calidad.

Este experimento también incluye un estudio de validación de respuestas llevado a cabo mediante las técnicas automáticas anteriormente mencionadas (FPP, r, Fsp y Cross Corr) en términos de sensibilidad y especificidad en el mismo set de señales ABR. La validación de respuestas por las técnicas automáticas se implementó considerando un umbral de calidad, el cual varió en todas las técnicas desde sus valores mínimos de calidad hasta sus valores máximos. Las evaluaciones automáticas mayores o iguales que el umbral evaluado corresponden a un “positivo”, mientras que las evaluaciones inferiores corresponden a un “negativo”. Estas evaluaciones automáticas de positivos y negativos se compararon con una decisión de referencia de validación de respuesta. Esta decisión de referencia se configuró considerando las evaluaciones subjetivas promedio de los expertos mayores o iguales al valor 2, correspondiente a la detección de al menos la onda V. La sensibilidad se estimó como la tasa de verdaderos positivos (TPR: verdaderos positivos dividido entre todos los positivos), mientras que la especificidad se estimó como $1 -$ tasa de falsos positivos (FPR: falsos positivos dividido entre todos los negativos).

6.3.3.2. Resultados

La figura 6.10 y la tabla 6.4 muestran algunos ejemplos de las señales ABR utilizadas para este experimento, incluyendo las evaluaciones de calidad proporcionadas de forma subjetiva y automática. En esta tabla, FPP se expresa en dB, r está en el rango $[-1,1]$, Fsp está en valores absolutos, Cross Corr en el rango $[-1,1]$, y las evaluaciones subjetivas en el rango $[0,5]$. Las señales K y L fueron obtenidas sin estímulos auditivos, por lo que no se debería identificar ninguna respuesta auditiva. La figura 6.11 representa un análisis de regresión lineal entre las evaluaciones subjetivas proporcionadas por cinco expertos y la técnica de evaluación automática de la calidad basada en FPP. El coeficiente de correlación del análisis de regresión que considera todas las evaluaciones subjetivas ($r = 0,72$) es menor

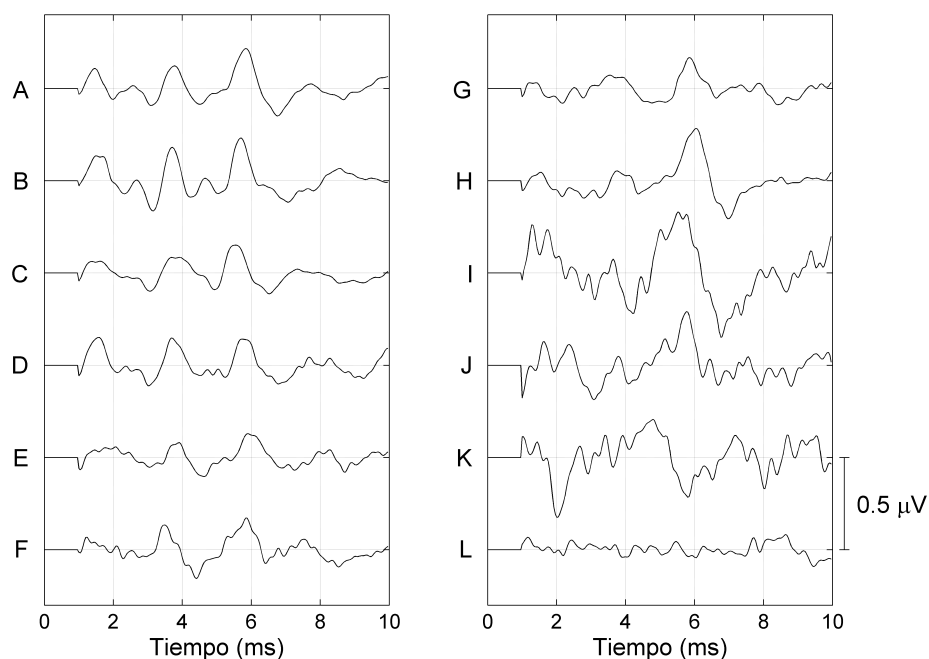


Figura 6.10: Ejemplos de señales ABR de diferente calidad utilizadas en el test. Las señales K y L se obtuvieron sin estimulación auditiva. La evaluación de la calidad proporcionada para cada señal por el método subjetivo y las técnicas objetivas se muestra en la tabla 6.4.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

ABR	FPP	r	Fsp	Cross Corr	Ev1	Ev2	Ev3	Ev4	Ev5	Media Ev
A	8.8	0.97	54.1	0.84	5	5	4	5	5	4.8
B	10.6	0.99	113.8	0.77	5	5	3	5	5	4.6
C	7.6	0.95	12.5	0.86	5	4	3	4	5	4.2
D	14.2	0.54	3.6	0.80	4	4	4	5	4	4.2
E	7.1	0.70	5.6	0.58	4	3	3	5	4	3.8
F	5.8	0.42	2.5	0.61	3	4	3	3	3	3.2
G	6.5	0.53	3.7	0.65	3	1	1	3	4	2.4
H	4.8	0.61	2.1	0.71	4	3	2	4	3	3.2
I	1.4	0.10	1.6	0.64	0	2	1	1	2	1.2
J	1.9	0.27	2.1	0.59	1	3	1	3	2	2.0
K	1.9	0.40	1.7	0.62	0	1	0	0	0	0.2
L	-1.7	-0.17	0.6	0.36	0	0	0	0	0	0

Tabla 6.4: Evaluación de la calidad proporcionada por las técnicas automáticas basadas en FPP, r , Fsp y Cross Corr; por las evaluaciones subjetivas de cada experto (Ev1 - Ev5); y la evaluación subjetiva promedio (Media Ev) de las señales ABR mostradas a modo de ejemplo en la figura 6.9.

que el promedio de los coeficientes de correlación individuales de cada evaluador, lo cual sugiere que existe un sesgo entre las evaluaciones de los expertos. Por otro lado, el coeficiente de correlación aumenta de manera significativa en el análisis de regresión que considera el promedio de las evaluaciones subjetivas ($r = 0,84$, figura 6.11.B), lo cual indica que el modelo está mejor descrito mediante el promedio de una serie de evaluaciones subjetivas. El coeficiente de correlación para el resto de las técnicas automáticas comparadas con las evaluaciones subjetivas es de $r = 0,78$ para la evaluación basada en el coeficiente de correlación, $0,77$ para Fsp expresado en dB, y $r = 0,74$ para la evaluación basada en la correlación cruzada con una plantilla predefinida. Estos análisis se muestran en la figura 6.12.

La figura 6.13 muestra el espacio ROC (*receiver operating characteristics*) de un estudio de validación de respuesta definido en función de la tasa de falsos positivos (FPR), o 1-especificidad, y la tasa de verdaderos positivos (TPR), o sensibilidad, para las técnicas de validación automática de respuesta basadas en ajuste de picos sintetizados (FPP), en el coeficiente de correlación (r), en Fsp, y en la correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr). Esta figura

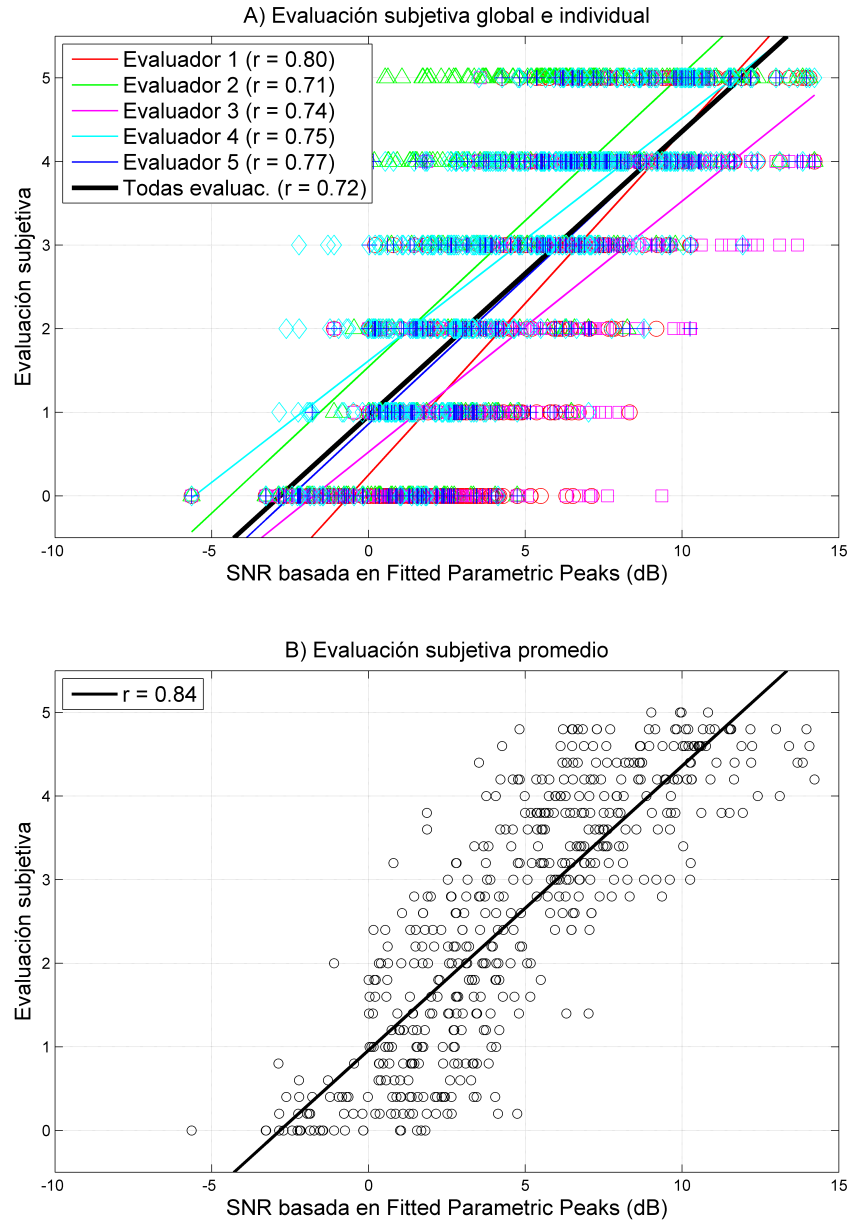


Figura 6.11: (A) Análisis de regresión lineal para cada evaluación individual subjetiva comparada con la evaluación proporcionada por la técnica FPP. (B) Análisis de regresión lineal para la evaluación subjetiva promediada. Esta figura resalta el sesgo existente entre los evaluadores. El modelo está mejor descrito cuando se consideran evaluaciones subjetivas promediadas ($r = 0,84$).

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

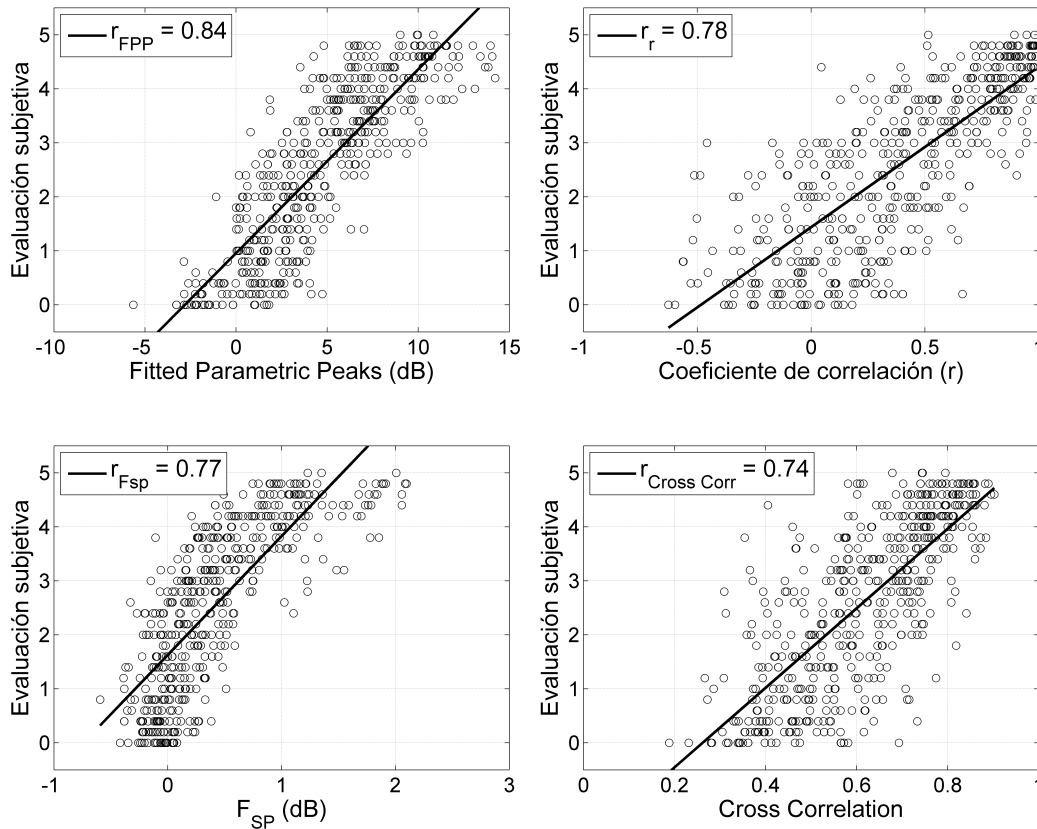


Figura 6.12: Análisis de regresión lineal entre las evaluaciones promedio subjetivas proporcionadas por 5 expertos y las técnicas automáticas de evaluación de la calidad basadas en FPP, en el coeficiente de correlación (r), en F_{sp} , y en la correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr) sobre un conjunto de señales ABR de diferente calidad.

muestra que la técnica FPP presenta los mejores resultados en la determinación de la presencia de respuesta para todos los umbrales evaluados. La ventaja de FPP en comparación con el resto de las técnicas es especialmente significativa para evaluaciones FPR menores que 0.1. La técnica F_{sp} presenta mejor rendimiento que las técnicas r y Cross Corr en la mayor parte de los umbrales evaluados. Para evaluaciones de FPR mayores que 0.55, el rendimiento de las técnicas r , F_{sp} y Cross Corr es muy similar.

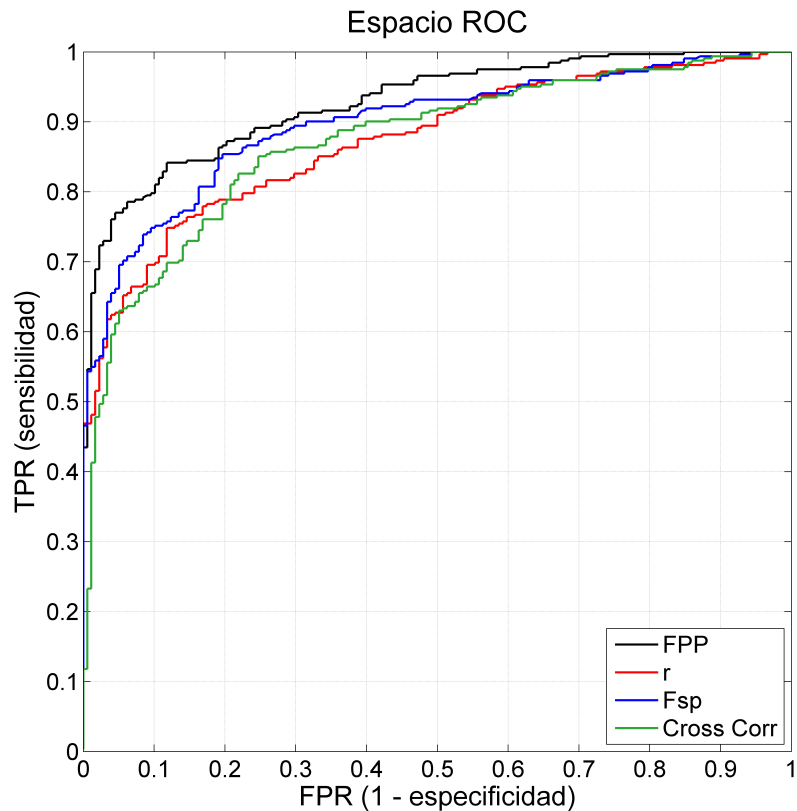


Figura 6.13: Espacio ROC de un estudio de validación de respuesta en el que se relaciona la tasa de falsos positivos (1 - especificidad) y la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) a diferentes umbrales de calidad.

6.4. Aplicación de FPP

En esta sección se presentan una serie de experimentos sobre los que se ha aplicado la técnica FPP. Estos experimentos corresponden a actividades de investigación presentadas en secciones anteriores de esta tesis sobre las que inicialmente se implementó otra técnica automática de evaluación de la calidad por una cuestión metodológica, pues la técnica FPP no había sido formulada en el momento de la realización de estas actividades de investigación. En el experimento 1 se realiza la evaluación automática de la calidad mediante las técnicas FPP, r y F_{sp} sobre un conjunto de señales ABR obtenidas a un número diferente de promedios. En el experimento 2 se evalúa la calidad de señales ABR obtenidas a diferentes

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

tasas de estimulación mediante las técnicas RSA, QSD y CONV. Finalmente, el experimento 3 realiza la evaluación automática de la calidad de señales ABR registradas a diferentes intensidades mediante el sistema de registro comercial GSI Audera y el prototipo de registro diseñado en esta tesis doctoral.

6.4.1. Experimento 1

6.4.1.1. Material y métodos

En este experimento se realiza la evaluación automática de la calidad en un conjunto de señales ABR obtenidas sobre un conjunto de ocho sujetos normoyentes. Sobre cada sujeto se registraron 20 000 respuestas auditivas evocadas mediante clics a una intensidad de 70 dB nHL presentados conforme a una secuencia de estimulación ISI_{20-24} (con un ISI promedio de 22 ms). Las señales ABR obtenidas con los 20 000 registros están presentadas en la figura 4.11 de esta tesis. Las 20 000 respuestas registradas en cada sujeto se procesaron con la técnica RSA utilizando un número diferente de respuestas evocadas para obtener respuestas de diferentes calidades. El número de respuestas que se han considerado en este experimento ha sido de 50, 100, 250, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000, 10 000 y 15 000. Para cada número de promedios, se obtuvieron todos los registros posibles con las respuestas evocadas auditivas disponibles, por ejemplo, se obtuvieron 100 registros de 200 respuestas y 20 registros de 1000 respuestas en cada sujeto. Para cada señal ABR se obtuvo una evaluación automática de la calidad mediante las técnicas FPP, r y F_{sp} .

6.4.1.2. Resultados

La figura 6.14 y la tabla 6.5 muestran algunos ejemplos de señales ABR obtenidas a un número diferente de promedios, junto con la evaluación automática de la calidad de estas señales obtenida por las técnicas FPP, r y F_{sp} . En esta figura y en esta tabla se puede observar cómo la calidad de las señales incrementa conforme aumenta el número de respuestas evocadas auditivas registradas. En este ejemplo, las principales ondas comienzan ser identificadas con cierta claridad tras el registro de 250 respuestas.

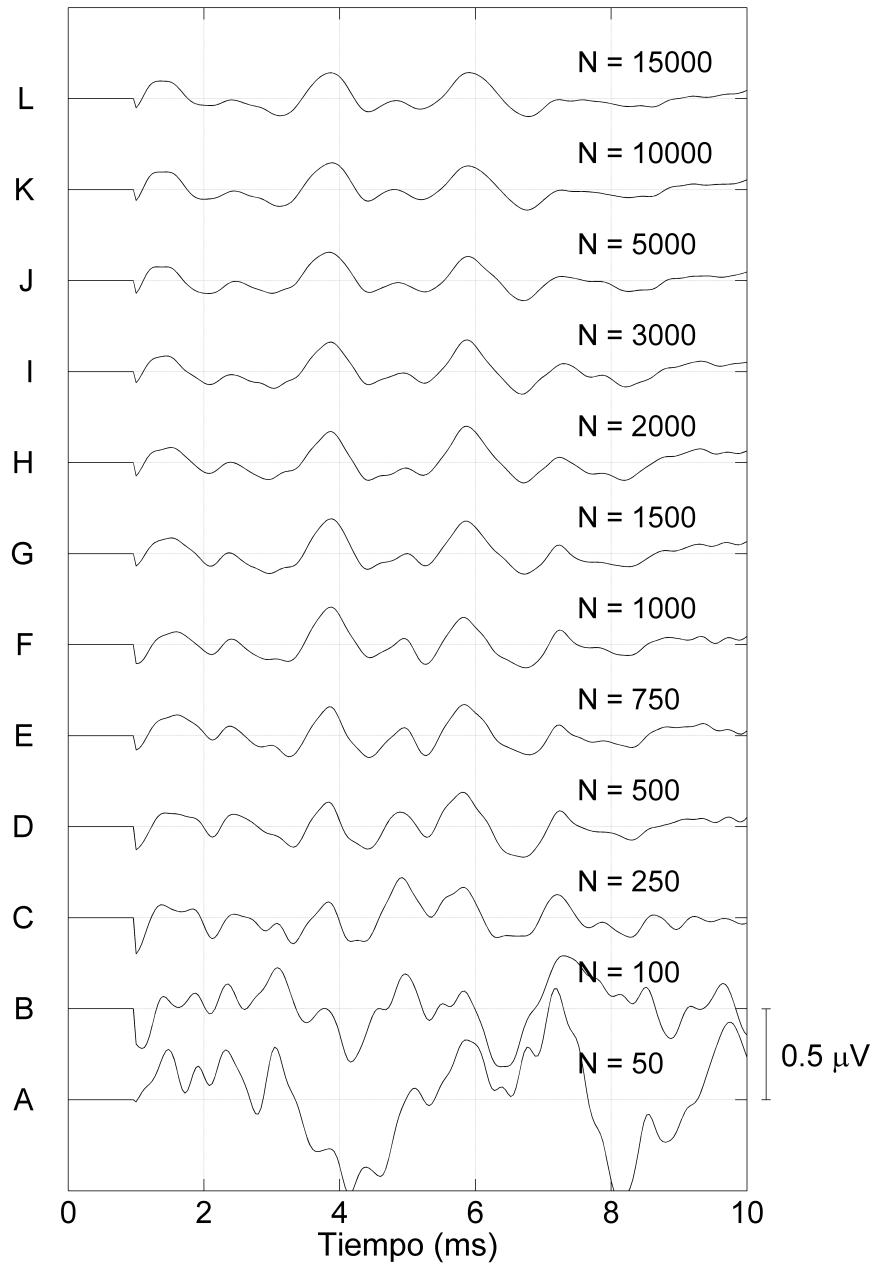


Figura 6.14: Ejemplos de señales ABR obtenidas con un número diferente de respuestas registradas (N). La evaluación automática de la calidad realizada por las técnicas FPP, r y Fsp para cada una de estas señales se presenta en la tabla 6.5.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

ABR	FPP	r	Fsp
A	-7.38	0.43	1.50
B	-6.09	-0.55	0.75
C	-0.43	-0.07	0.65
D	2.79	0.36	1.01
E	8.00	-0.03	1.47
F	6.12	0.44	2.18
G	10.42	0.73	3.71
H	12.45	0.69	5.21
I	10.86	0.90	5.93
J	9.99	0.72	7.77
K	10.39	0.89	17.41
L	13.92	0.93	21.51

Tabla 6.5: Evaluación de la calidad de las señales ABR mostradas en la figura 6.14 realizada por las técnicas automáticas FPP, r y Fsp.

Respuestas	FPP	r	Fsp
50	-1.34 (5.06)	0.11 (0.25)	1.37 (0.62)
100	0.15 (4.85)	0.22 (0.26)	1.65 (0.73)
250	2.51 (5.01)	0.38 (0.26)	2.57 (1.33)
500	4.53 (4.14)	0.51 (0.26)	4.06 (2.43)
750	5.59 (3.95)	0.61 (0.23)	5.59 (3.49)
1000	6.36 (3.20)	0.67 (0.22)	7.09 (4.66)
1500	7.33 (3.25)	0.73 (0.20)	10.10 (6.82)
2000	7.96 (2.79)	0.80 (0.14)	12.95 (9.01)
3000	8.68 (2.75)	0.86 (0.10)	18.87 (13.36)
5000	9.31 (2.42)	0.92 (0.07)	30.47 (22.45)
10000	9.94 (2.59)	0.95 (0.03)	57.37 (42.62)
15000	10.37 (2.65)	0.96 (0.03)	86.61 (65.93)

Tabla 6.6: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las evaluaciones de la calidad realizadas por los procedimientos automáticos basados en FPP, r y Fsp en un conjunto de señales ABR obtenidas con un número diferente de respuestas evocadas auditivas mediante la técnica RSA a una tasa de 45 Hz (ISI promedio de 22 ms).

La tabla 6.6 muestra la media y desviación estándar de las evaluaciones de la calidad realizadas por las técnicas automáticas basadas en FPP, y Fsp en un conjunto de señales ABR obtenidas con un número diferente de respuestas evocadas auditivas. Esta tabla muestra la consistencia de las tres técnicas para evaluar la calidad de señales ABR forma objetiva. Este estudio permite obtener estimaciones de calidad de referencia de la técnica FPP con respecto a las técnicas r y Fsp.

6.4.2. Experimento 2

6.4.2.1. Material y métodos

En este experimento se realiza la evaluación automática de la calidad mediante la técnica FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas sobre un conjunto de ocho sujetos normoyentes a diferentes tasas de estimulación mediante las técnicas de estimulación RSA, QSD y CONV. Las tasas de estimulación consideradas en este estudio son ISI₂₀₋₂₄ (45 Hz), ISI₁₆₋₂₀ (56 Hz), ISI₁₂₋₁₆ (71 Hz), ISI₁₀₋₁₄ (83 Hz), ISI₈₋₁₂ (100 Hz), ISI₆₋₁₀ (125 Hz), ISI₄₋₈ (167 Hz) y ISI₂₋₆ (250 Hz). En cada tasa y en cada técnica de estimulación (RSA, QSD y CONV), se tomaron sobre cada sujeto 5 registros de 4000 respuestas evocadas auditivas (en total, 40 registros considerando los 8 sujetos). Algunos ejemplos de las señales ABR utilizadas en este estudio se muestran en la figura 4.10.

La relación entre el rendimiento de las técnicas RSA, QSD y CONV se evaluó mediante un contraste de hipótesis en el que se estableció la hipótesis nula de igualdad en las medias de las distribuciones de las evaluaciones de la calidad en cada técnica. Este contraste de hipótesis se resolvió, por un lado, mediante un test de Student pareado sobre cada una de las tasas de estimulación analizadas, y por otro, mediante un test de Student pareado global utilizando las estimaciones de calidad en todas las tasas de estimulación. En estos test, se ha utilizado un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

6.4.2.2. Resultados

La tabla 6.7 muestra la media y la desviación estándar de las estimaciones automáticas de calidad proporcionadas por la técnica RSA sobre un conjunto de

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

Tasa	RSA	QSD	CONV
ISI ₂₀₋₂₄	8.81 (2.29)	6.54 (3.84)*	8.47 (2.68)
ISI ₁₆₋₂₀	7.07 (5.13)	5.41 (4.33)*	6.54 (3.56)
ISI ₁₂₋₁₆	6.93 (3.99)	4.50 (6.91)	5.78 (4.23)
ISI ₁₀₋₁₄	5.79 (4.05)	4.07 (4.36)*	7.13 (4.35)*
ISI ₈₋₁₂	5.00 (5.23)	3.41 (4.88)	3.88 (5.48)
ISI ₆₋₁₀	4.74 (5.16)	1.21 (7.19)*	
ISI ₄₋₈	3.94 (3.90)	1.06 (6.05)	
ISI ₂₋₆	2.87 (4.60)	1.28 (6.10)	

Tabla 6.7: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las evaluaciones de calidad realizadas por el procedimiento automático basado en FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas mediante el registro de 4000 respuestas evocadas auditivas a diferentes tasas de estimulación. Los asteriscos muestran diferencias estadísticamente significativas en comparación con la técnica RSA (p-valor < 0,05).

señales ABR de calidad obtenidas sobre un conjunto de ocho sujetos a varias tasas de estimulación. Los resultados obtenidos en este experimento son consistentes con los obtenidos con la técnica automática de evaluación de la calidad basada en el coeficiente de correlación, cuyos resultados están presentados en la sección 4.3.2.2 de esta tesis. Esta tabla muestra que las tres técnicas de estimulación son eficientes para proporcionar señales ABR de alta calidad. En las tres técnicas, la calidad de los registros disminuye conforme aumenta la tasa de estimulación debido al proceso de adaptación neuronal.

El rendimiento de RSA es similar al de la técnica CONV (salvo en la tasa ISI₁₀₋₁₄). El p-valor del contraste de hipótesis general (considerando las medidas de calidad de cada técnica en todas las tasas de estimulación) es de 0.2562, por lo que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas RSA y CONV a tasas iguales o superiores a 100 Hz. En comparación con CONV, RSA presenta la ventaja de poder registrar señales ABR a tasas superiores a 100 Hz.

En comparación con QSD, existen diferencias estadísticamente significativas a varias tasas de estimulación. El contraste de hipótesis general entre ambas técnicas proporciona un p-valor de $9,1 \cdot 10^{-7}$, por lo que existen diferencias estadísticamente significativas entre las evaluaciones de calidad proporcionadas por

ambos métodos. En promedio, RSA presenta evaluaciones de calidad superiores a QSD, posiblemente debido a un uso más eficiente de la técnica de rechazo de artefacto (al procesar respuestas de manera independiente en vez de en bloques de respuestas) y por no depender RSA de las características de las secuencias de estimulación (para no amplificar el ruido en el proceso de deconvolución, tal y como ocurre en QSD).

6.4.3. Experimento 3

6.4.3.1. Material y métodos

En este experimento, se evalúa la calidad mediante la técnica FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas en 30 sujetos potencialmente patológicos a varios niveles de intensidad utilizando el sistema de registro comercial GSI Audera y el prototipo desarrollado en esta tesis. Las características de los sujetos analizados y las señales ABR sobre las que se ha realizado este estudio se muestran en el apéndice C.

Las distribuciones de las estimaciones de calidad proporcionadas por la técnica FPP sobre las señales ABR obtenidas con cada sistema de registro a cada nivel de intensidad se han comparado mediante un contraste de hipótesis utilizando un test de Student pareado. Además, se ha realizado un contraste de hipótesis general mediante un test de Student pareado en el que se han considerado las estimaciones de calidad de todos los niveles de intensidad evaluados. En estos tests, se ha utilizado un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

6.4.3.2. Resultados

La tabla 6.8 muestra la media y la desviación estándar de las estimaciones de calidad proporcionadas de manera automática por la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas con el sistema de registro comercial GSI Audera y con el prototipo desarrollado en esta tesis a varios niveles de intensidad en un conjunto de 30 sujetos potencialmente patológicos. Este análisis muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre las estimaciones de calidad de las señales ABR obtenidas con ambos sistemas de registro en todas las

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

Intensidad	GSI Audera	Prototipo	p-valor
80 dB	0.05 (3.46)	2.57 (3.82)	0.2207
70 dB	-2.67 (5.74)	2.25 (3.22)	$3,9 \cdot 10^{-4}$ *
60 dB	-2.17 (6.70)	2.66 (3.75)	$5,2 \cdot 10^{-4}$ *
50 dB	-3.59 (6.03)	2.58 (3.19)	$3,3 \cdot 10^{-5}$ *
40 dB	-1.90 (7.08)	3.56 (3.24)	$1,9 \cdot 10^{-4}$ *
30 dB	-4.84 (6.47)	2.28 (4.70)	$6,7 \cdot 10^{-5}$ *

Tabla 6.8: Media (y desviación estándar en paréntesis) de las evaluaciones de calidad realizadas por el procedimiento automático basado en FPP sobre un conjunto de señales ABR obtenidas con el sistema de registro comercial GSI Audera y con el prototipo desarrollado en esta tesis a varios niveles de intensidad en un conjunto de 30 sujetos potencialmente patológicos. Los asteriscos muestran diferencias estadísticamente significativas en comparación con la técnica RSA (p-valor < 0,05).

intensidades evaluadas a excepción de 80 dB. El contraste de hipótesis general que considera las estimaciones de calidad de todas las señales ABR obtenidas con ambos sistemas presenta un p-valor de $5,4 \cdot 10^{-18}$, por lo que se observan diferencias estadísticamente significativas entre la calidad que proporcionan ambos sistemas. En promedio, las señales ABR obtenidas con el prototipo desarrollado en esta tesis presentan una calidad de unos 4.5 dB superior a los que proporciona el sistema comercial GSI Audera.

6.5. Discusión

En este capítulo se describe en detalle, se evalúa y se aplica la técnica Fitted Parametric Peaks (FPP), un nuevo enfoque de evaluación automática de la calidad y parametrización de picos basado en el uso de plantillas. El uso de plantillas para este propósito fue propuesto por primera vez por [Elberling \[1979\]](#). En este trabajo, se describe una técnica basada en la correlación cruzada de una señal ABR de test y una plantilla con forma de onda de una señal ABR. Esta técnica tiene la limitación de requerir una base de datos de plantillas predefinidas para cada configuración de registro. Además, mientras que una gran similitud de la señal de test con la plantilla puede significar la presencia de una respuesta ABR,

la ausencia de similitud de la plantilla con la señal de test no implica necesariamente que no exista respuesta, puesto que la respuesta puede existir pero no ajustarse a la plantilla [Elberling, 1979; Elberling & Don, 2007]. Otro algoritmo similar de detección de respuesta basado en plantillas se implementó de manera comercial en el *Algo-1 automated evoked response infant hearing screener* (y versiones sucesivas) (Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA). Este algoritmo de detección está basado en la asignación de pesos a una serie de puntos de la plantilla en función de su contribución relativa en la identificación de la respuesta, evaluando finalmente una señal de test en términos del ratio de verosimilitud con la plantilla [Peters, 1986]. Los estudios clínicos llevados a cabo por el *Algo-1 screener* muestran evidencias de un alto rendimiento en aplicaciones de screening [Doyle *et al.*, 1997, 1998; Hermmann *et al.*, 1995; Peters, 1986].

El enfoque de la técnica FPP consiste en la búsqueda de la latencia, anchura y amplitud de un pico paramétrico, de morfología similar a la de las ondas de las señales ABR, que mejor se ajusta a las componentes más robustas de las señales ABR: las ondas III y V. La forma de onda del pico paramétrico utilizado como plantilla en la técnica FPP se la conoce comúnmente como *Mexican hat wavelet*, la cual ha sido utilizada de manera eficiente en diferentes aplicaciones de campos relacionados [Bajaj & Pachori, 2013; Widjaja & Suripon, 2013]. La búsqueda de los parámetros del pico paramétrico se ha optimizado de manera computacional a la búsqueda unidimensional de la anchura óptima. La latencia óptima y la amplitud óptima del pico paramétrico se obtienen directamente para cada anchura evaluada. La técnica FPP descrita en este capítulo proporciona una evaluación automática de la calidad de señales ABR, y parametriza las componentes más robustas en términos de amplitud, latencia y anchura.

El rendimiento de la técnica FPP se ha evaluado en este estudio mediante dos experimentos. En el primer experimento, las latencias y amplitudes de las ondas III y V fueron estimadas de forma manual por un audiólogo experto y de forma automática mediante la técnica FPP en un conjunto de señales ABR obtenidas en ocho sujetos normoyentes a varias tasas de estimulación. Este análisis muestra que la técnica FPP ha identificado con éxito todas las ondas III y V. Además, los modelos de latencias y amplitudes de las ondas III y V conforme aumenta la tasa de estimulación están mejor descritos cuando los valores son

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

estimados por la técnica FPP que de forma manual ($R_{FPP}^2 > R_{MAN}^2$), lo cual sugiere que la técnica FPP proporciona resultados más consistentes que el procedimiento manual, posiblemente debido al hecho de que la técnica FPP basa la estimación de los parámetros considerando un intervalo de la respuesta, en vez de muestras aisladas, lo cual hace a la técnica FPP menos sensible al ruido. Además, los resultados de este experimento muestran que, a pesar de la diferencia de unas decenas de nanovoltios en la estimación de la amplitud de la onda V, la técnica FPP proporciona una medida automática fiable de las latencias, amplitudes y anchuras de las ondas III y V, coherentes con estudios previos.

En el segundo experimento, el rendimiento de FPP se comparó con los procedimientos de evaluación automática de la calidad más comunes: el coeficiente de correlación (r) [Weber & Fletcher, 1980], Fsp [Elberling & Don, 1984], y la correlación cruzada con una plantilla predefinida (Cross Corr) [Elberling, 1979]. Estas técnicas de evaluación automática de la calidad fueron comparadas con una evaluación subjetiva proporcionada por cinco expertos. Los resultados de este test muestran que aunque todas las técnicas automáticas presentan altos coeficientes de correlación con la evaluación subjetiva promedio, FPP es la técnica que más se aproxima a la evaluación subjetiva promedio de los evaluadores. En relación a la fiabilidad de las evaluaciones visuales de los cinco expertos, este test muestra, por un lado, que el coeficiente de correlación es menor cuando se consideran todas las evaluaciones individuales conjuntamente que cuando se consideran las evaluaciones de cada experto por separado, y por otro lado, que el coeficiente de correlación es mayor cuando se considera la evaluación promedio de todos los evaluadores. Estos resultados indican que existe un sesgo importante entre los evaluadores. Todas las evaluaciones individuales presentan un comportamiento similar, pero con una escala diferente, lo cual evidencia que la reproducibilidad de las evaluaciones visuales no es alta. Esta conclusión concuerda con otros estudios previos [Arnold, 1985; Kakiashvili *et al.*, 2012; Vannier *et al.*, 2002], poniendo de manifiesto la conveniencia de utilizar técnicas automáticas. En comparación con el enfoque subjetivo, las técnicas de evaluación automática de la calidad son uniformes, consistentes en todo el mundo, y eliminan posibles imprecisiones derivadas de la actuación humana. Además, la comparación objetiva de las técnicas

automáticas anteriormente mencionadas en la validación de señales (figura 6.13) muestra que FPP presenta los mejores resultados de este estudio.

La técnica FPP se ha aplicado en una serie de actividades de investigación presentadas en secciones anteriores de esta tesis doctoral, y sobre las que no se pudo aplicar inicialmente esta técnica por una cuestión metodológica. En estos experimentos se ha aplicado la técnica FPP para evaluar la calidad de señales ABR en diferentes condiciones de registro. En el experimento 1 se ha evaluado la calidad de una serie de señales ABR obtenidas con la técnica RSA con un número diferente de respuestas evocadas auditivas registradas. En el segundo experimento se ha aplicado la técnica FPP para evaluar la calidad de señales ABR obtenidas con las técnicas RSA, QSD y CONV a diferentes tasas de estimulación, obteniendo resultados consistentes con la misma evaluación realizada con la técnica automática basada en el coeficiente de correlación. En el tercer experimento se realiza la comparación de la calidad de señales ABR obtenidas con el sistema de registro comercial GSI Audera y el prototipo desarrollado en esta tesis. Los resultados de estos experimentos muestran que la técnica FPP es una herramienta eficiente para realizar comparaciones entre distintas configuraciones de registro, como por ejemplo, el número de respuestas evocadas auditivas registradas, la técnica de estimulación empleada o el sistema de registro utilizado.

Las ventajas de FPP en aplicaciones de investigación son numerosas. Por ejemplo, la parametrización automática de los picos podría reemplazar el etiquetado manual de las ondas en los informes clínicos, una tarea tediosa que suele ser realizada por el personal clínico [Hall, 2007]. Además, esta funcionalidad podría tener valor para proporcionar una interpretación automática de señales ABR basándose en seguimiento de respuestas (analizando los cambios en la morfología de respuestas auditivas de acuerdo a una modificación gradual de algún parámetro de estimulación, tales como el nivel de intensidad o la tasa de estimulación). La interpretación automática de señales ABR puede tener un beneficio clínico significativo, ayudando al audiólogo en la toma de decisiones [Busa *et al.*, 2007; Eilers *et al.*, 1991; Gentiletti-Faenze *et al.*, 2003; Hermmann *et al.*, 1995; McFarland *et al.*, 1980; Ozdamar *et al.*, 1994; Pool & Finitzo, 1989]. La evaluación de la calidad y la parametrización de picos en tiempo real llevada a cabo por FPP podrían ser también apropiadas en muchas aplicaciones clínicas, tales como en la

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

evaluación de la señal registrada para determinar de forma automática cuándo parar el proceso de adquisición, eliminando por tanto el registro de sweeps innecesarios cuando el tiempo dedicado a la adquisición es crítico [Don & Elberling, 1996; Ozdamar & Delgado, 1996]. Además, la evaluación automática de la calidad de señales ABR podría ser útil para llevar a cabo comparaciones objetivas entre el rendimiento de diferentes técnicas de estimulación (RSA, QSD, CLAD, etc.) y para evaluar la efectividad de diferentes técnicas de rechazo de artefacto.

La versión actual de la técnica FPP no está definida para aplicaciones clínicas, como por ejemplo para diagnóstico o para screening. Los sistemas de diagnóstico o screening, como el *Algo-1 infant hearing screener* (Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA) [Peters, 1986], están diseñados para detectar anomalías en la forma de onda de las señales bajo una configuración de registro estricta: naturaleza del estímulo (clics, chirps, tonos enventanados...), polaridad, intensidad, tasa de estimulación, equipo hardware, calibración, procedimiento de registro, etc. En aplicaciones de screening y de diagnóstico, todos los parámetros involucrados en el proceso de registro están protocolizados y cerrados, a excepción de los sujetos. Por este motivo, los sistemas de diagnóstico y de screening son útiles para clasificar a los sujetos como “normales” (pass) o “patológicos” (fail). La técnica FPP podría adaptarse para estas aplicaciones clínicas mediante la protocolización estricta de un procedimiento de registro (sistema de registro, configuración de la estimulación y registro, etc.) y un estudio clínico con una base de datos suficiente de sujetos normales y patológicos.

Las técnicas de evaluación automática de la calidad basadas en el coeficiente de correlación, Fsp y FPP presentan distintos enfoques. En primer lugar, el coeficiente de correlación basa la evaluación de la calidad en función del grado de reproducibilidad de dos señales registradas en las mismas condiciones. Un coeficiente de correlación alto indica la presencia de respuesta [Mason *et al.*, 1977]. Esta técnica presenta la limitación de requerir una segunda señal ABR para realizar el test, lo cual duplica el tiempo de registro. Además, un artefacto sincronizado con el estímulo proporcionaría evaluaciones de calidad altas aún en ausencia de respuestas, dando lugar a falsos positivos. La técnica Fsp basa la evaluación de la calidad en la potencia de la señal promediada y la potencia del ruido a lo largo de los sweeps. Esta técnica requiere la evaluación de todos los sweeps, por lo que esta

técnica no podría implementarse offline a no ser de que el EEG completo se haya almacenado (o al menos un punto de cada sweep). Además, esta técnica presenta una falta de fiabilidad a la hora de evaluar una señal que no sea una respuesta. Por ejemplo, esta técnica proporcionaría de forma errónea un índice alto de calidad si un artefacto está sincronizado con el estímulo. Finalmente, la técnica FPP aproxima la perspectiva de los evaluadores subjetivos, evaluando el grado de identificación y la calidad de las componentes más importantes; no requiere el registro del EEG completo; y proporciona información de la parametrización de las ondas. Una alternativa interesante sería que puesto que el coeficiente de correlación mide la reproducibilidad de la respuesta, la técnica Fsp mide el nivel de ruido de un registro, y la técnica FPP evalúa la existencia de ondas, el uso combinado de todas estas técnicas automáticas podría mejorar de manera significativa la precisión en la evaluación automática, y proporcionar una mejor interpretación automática de señales ABR.

6. DETECCIÓN DE RESPUESTA Y EVALUACIÓN AUTOMÁTICA DE LA CALIDAD

Capítulo 7

Conclusiones

En esta sección se presenta un resumen de las actividades de investigación realizadas en esta tesis doctoral en torno (a) al diseño, implementación y evaluación de un sistema de registro avanzado de potenciales evocados auditivos abierto y flexible; (b) al desarrollo de nuevas estrategias de estimulación y procesado que permiten el registro de AEPs a altas tasas de estimulación; (c) al estudio del fenómeno de adaptación neuronal mediante el sistema y las técnicas desarrolladas; y (d) al desarrollo de nuevas técnicas de estimación objetiva de la calidad de un registro. Además, se presentan las principales aportaciones y las conclusiones de esta tesis doctoral. Finalmente, se plantean una serie de líneas de trabajo que serían interesantes de abordar en un futuro.

7.1. Resumen

En líneas generales, se han realizado las siguientes tareas:

- Se ha presentado el estado del arte de los principales temas abordados en esta tesis doctoral, realizando una búsqueda bibliográfica actualizada.
- Se ha generado una base de datos con todos los EEGs (y sus potenciales evocados auditivos asociados) registrados en los experimentos de esta tesis doctoral.

7. CONCLUSIONES

Con respecto al sistema de registro:

- Se ha concebido una arquitectura de registro de potenciales evocados auditivos formada por módulos independientes que realizan distintas funcionalidades, en la que cada módulo puede implementarse mediante numerosas opciones. Esta configuración abierta y modular ha aportado la flexibilidad que se ha necesitado en las actividades de investigación de esta tesis.
- Se ha diseñado, implementado y caracterizado una unidad de amplificación de elevada ganancia y bajo nivel de ruido, apropiada para el registro de señales ABR y MLR. El rendimiento de esta unidad de amplificación se ha comparado con el amplificador comercial BMA-200 (CWE, Inc., Ardmore, PA), presentado el prototipo diseñado un rendimiento superior que el amplificador comercial.
- Se ha implementado un sistema de registro de señales ABR y MLR basado en la arquitectura propuesta y en el amplificador desarrollado.
- El rendimiento de este sistema se ha evaluado (a) mediante el registro de señales ABR y MLR artificialmente sintetizadas, (b) mediante el registro de respuestas ABR y MLR reales bajo distintas configuraciones de registro, y (c) mediante un análisis de latencias y amplitudes de señales ABR obtenidas a varias intensidades en un conjunto de sujetos normoyentes. Este estudio muestra que el sistema desarrollado es apropiado para propósitos de investigación. Además, el rendimiento del sistema desarrollado se ha comparado con el del sistema de registro comercial GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN) mediante un estudio clínico en un conjunto de 30 sujetos potencialmente patológicos. Este estudio muestra que el sistema desarrollado presenta un rendimiento adecuado, similar al del equipo comercial de uso clínico.
- La implementación, evaluación y caracterización de este sistema se ha propuesto, además, como una actividad de laboratorio con fines docentes en la que alumnos de distintas titulaciones pueden participar en un proyecto multidisciplinar.

Con respecto a las técnicas de estimulación a alta tasa:

- Se ha desarrollado la técnica *randomized stimulation and averaging* (RSA), basada en el uso de blanking digital y promediación no uniforme a lo largo de la ventana de promediación. Se han analizado sus ventajas y sus limitaciones. Además, se ha analizado el efecto que la duración del blanking digital tiene sobre el número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación, y sobre cómo este factor puede afectar a la calidad de la respuesta.
- Se ha evaluado el rendimiento de la técnica RSA (a) mediante una comparación de señales ABR obtenidas con las técnicas RSA, QSD y convencional a varias tasas de estimulación, (b) mediante un análisis de latencias y amplitudes de las principales componentes de señales ABR obtenidas con la técnica RSA a distintas tasas de estimulación, (c) mediante un análisis de la morfología de señales ABR y MLR obtenidas a distintas tasas de estimulación bajo distintas configuraciones de jitter, y (d) mediante un análisis de latencias y amplitudes de las principales componentes de señales ABR y MLR obtenidas con RSA a varias tasas de estimulación.
- Se ha desarrollado la técnica *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA), la cual realiza la estimación y supresión de las interferencias asociadas a las respuestas adyacentes mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo, eliminando la necesidad del blanking digital. El rendimiento de la técnica I-RSA se ha evaluado mediante (a) un análisis de la morfología de señales ABR y MLR obtenidas con las técnicas RSA e I-RSA a distintas tasas de estimulación y distribuciones de jitter, y (b) mediante un análisis de latencias y amplitudes de las principales componentes de señales ABR y MLR a distintas tasas de estimulación en un conjunto de sujetos normoyentes.
- Se ha realizado un análisis de la reducción del tiempo de registro de señales ABR a distintas intensidades mediante el uso de altas tasas de estimulación con la técnica RSA.

7. CONCLUSIONES

Con respecto al estudio de adaptación neuronal:

- Se ha utilizado la técnica RSA con separación de respuestas, la cual permite categorizar respuestas auditivas en función de un criterio predefinido, para analizar los efectos rápidos y lentos de la adaptación neuronal mediante señales ABR. En este estudio, se ha realizado un planteamiento de hipótesis en el que se comparan señales ABR obtenidas, por un lado, con secuencias de estimulación formadas a partir de ISIs largos y cortos, y por otro, con secuencias de estimulación de ISIs largos y cortos distribuidos de manera aleatoria en las que se ha aplicado RSA con separación de respuestas. La comparación de señales ABR se ha realizado mediante un análisis estadístico de latencias y amplitudes de las ondas III y V.

Con respecto a la técnica de evaluación automática de la calidad:

- Se ha desarrollado la técnica *fitted parametric peaks* (FPP), la cual permite la evaluación automática de la calidad y la parametrización de las principales componentes de señales ABR mediante el uso de picos sintetizados que se ajustan a la señal de test. La implementación de FPP es computacionalmente eficiente, minimizando los parámetros de búsqueda del pico sintetizado.
- El rendimiento de FPP se ha evaluado mediante (a) una comparación de la parametrización de las principales componentes de señales ABR llevada a cabo mediante un procedimiento manual realizado por un audiólogo experto y de forma automática mediante la técnica FPP en un conjunto de señales ABR; (b) mediante una comparación de las evaluaciones de la calidad de un conjunto de señales ABR proporcionada, por un lado, de forma subjetiva por un conjunto de cinco audiólogos expertos, y por otro, de forma automática por las técnicas basadas en FPP, en F_{sp} , en el coeficiente de correlación, y en la correlación cruzada de una señal de test con una plantilla ABR predefinida; y (c) mediante un análisis de la eficiencia en la validación de respuestas evocadas auditivas proporcionada por las técnicas automáticas basados en FPP, en F_{sp} , en el coeficiente de correlación, y en la correlación cruzada de una señal de test con una plantilla ABR predefinida.

7.2. Aportaciones de la tesis doctoral

Este trabajo contribuye con las siguientes aportaciones:

- Una arquitectura modular de registro de potenciales evocados auditivos. La naturaleza modular de esta arquitectura permite realizar configuraciones óptimas adaptadas para procedimientos experimentales específicos, lo cual resulta interesante para propósitos de investigación. Además, esta tesis aporta (a) el diseño de una unidad de amplificación de elevada ganancia y bajo nivel de ruido, cuyo rendimiento se ha demostrado ser apropiado para el registro de potenciales evocados auditivos; y (b) la configuración de un sistema de registro de señales ABR y MLR basado en la arquitectura propuesta y en el amplificador diseñado, el cual está constituido por un ordenador portátil, una tarjeta de sonido externa, electrodos de superficie, auriculares de inserción, una unidad de amplificación, una plataforma software gráfica que permite la gestión del proceso de registro de forma intuitiva, y métodos software que realizan el procesado de señal.
- La técnica *randomized stimulation and averaging* (RSA), que permite el registro de potenciales evocados auditivos a alta tasa de estimulación. La técnica RSA consiste en el promediado de respuestas auditivas correspondientes a una serie de estímulos cuyos ISIs se distribuyen de manera aleatoria conforme a una distribución de probabilidad predefinida, y sobre los cuales se aplica un proceso de blanking digital. El blanking digital evita el procesamiento de muestras del EEG contaminadas con artefacto de estimulación. RSA presenta una serie de ventajas frente a la técnica convencional y frente a otras técnicas de estimulación a alta tasa basadas en deconvolución. Sin embargo, RSA presenta la limitación de que la cantidad del jitter debe ser mayor que el periodo dominante del AEP para permitir que las componentes positivas y negativas de las interferencias asociadas al solapamiento de respuestas puedan cancelarse con la promediación.
- La técnica *iterative-randomized stimulation and averaging* (I-RSA) reduce los efectos de las interferencias asociadas al solapamiento de respuestas

7. CONCLUSIONES

auditivas mediante un proceso iterativo en el dominio del tiempo, manteniendo las principales ventajas y suavizando las restricciones de RSA. Esto permite un uso más flexible de la estimulación aleatorizada.

- La técnica RSA con *separación de respuestas* permite la categorización de respuestas auditivas conforme a un criterio predefinido, por ejemplo, el ISI con el estímulo anterior. En esta técnica, no es necesario asumir que todos los estímulos evocan respuestas auditivas de la misma morfología. Este enfoque permite el diseño de protocolos experimentales que no son posibles con otras técnicas basadas en deconvolución.
- Un procedimiento de estudio de los mecanismos de adaptación neuronal rápidos y lentos mediante técnicas no invasivas, apropiado para el uso en seres humanos. Este procedimiento se basa en la comparación de la morfología (amplitudes y latencias de las principales componentes) de señales ABR de referencia obtenidas directamente con secuencias de estimulación formadas por ISIs largos y cortos, y señales ABR de test obtenidas con la técnica RSA con separación de respuestas a partir de secuencias de estimulación con ISIs largos y cortos distribuidos de manera aleatoria. La comparación de la morfología de las señales ABR de referencia y test permite determinar a partir de qué tiempos característicos existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas señales.
- El procedimiento *fitted parametric peaks* (FPP) permite la evaluación automática de la calidad y parametrización de las principales componentes de señales ABR en función de la amplitud, latencia y anchura. Este procedimiento consiste en la búsqueda de la amplitud, latencia y anchura de un pico sintetizado artificialmente de morfología similar a la de una onda de un potencial evocado auditivo. La determinación de estos tres parámetros se realiza de manera computacionalmente eficiente, reduciendo la búsqueda a un solo parámetro (la anchura).

7.3. Conclusiones

Con respecto al sistema de registro, las principales conclusiones de este proyecto de tesis doctoral son las siguientes:

- La arquitectura de registro formada a partir de módulos independientes aporta un alto grado de flexibilidad en el registro de potenciales evocados auditivos, lo cual resulta apropiado para propósitos de investigación y, además, permite la comparación del rendimiento de distintas implementaciones de un mismo módulo.
- La unidad de amplificación desarrollada en este proyecto presenta un rendimiento adecuado para el registro de potenciales evocados auditivos, notablemente superior al del amplificador comercial BMA-200 (CWE, Inc., Ardmore, PA).
- El sistema de registro de señales ABR y MLR presenta un rendimiento adecuado, comparable al del sistema de registro comercial de uso clínico GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN), pudiéndose implementar con elementos de bajo coste y presentando un mayor grado de flexibilidad. El sistema de registro configurado es apropiado para fines de investigación y docentes.

Con respecto a las técnicas de estimulación a alta tasa:

- La técnica RSA presenta las siguientes ventajas: en comparación con la técnica convencional, RSA permite el registro de señales ABR y MLR a altas tasas de estimulación, en donde las respuestas evocadas auditivas se encuentran, generalmente, solapadas; en comparación con otras técnicas basadas en deconvolución, las principales ventajas de RSA son: (a) permite un control preciso del jitter, (b) las secuencias de estimulación no están sometidas a restricciones en el dominio de la frecuencia, y (c) permite un procesamiento individual de las respuestas auditivas. Las principales limitaciones de esta técnica son (a) que el jitter de la secuencia de estimulación debe ser mayor que el periodo dominante del AEP registrado, y (b) que

7. CONCLUSIONES

la duración del blanking digital y el jitter de la secuencia de estimulación deben permitir que se promedie al menos un número mínimo predefinido de las muestras disponibles a lo largo de la ventana de promediación.

- En RSA, cuando el jitter de la secuencia de estimulación es inferior al periodo dominante del AEP registrado, se generan una serie de interferencias constructivas o destructivas que contaminan el registro, cuyos efectos no pueden disminuirse mediante la promediación de respuestas. Por otro lado, si la duración del blanking digital y el jitter de la secuencia de estimulación no permiten el promedio de al menos el número mínimo predefinido de las muestras disponibles, se pueden producir diferencias significativas de la calidad entre distintas secciones de la respuesta promediada.
- En comparación con QSD, la técnica RSA presenta un rendimiento superior, posiblemente asociado a dos mecanismos: (a) la calidad de los registros en QSD está fuertemente influenciada por la selección de la secuencia de estimulación (*q-sequence*), y (b) RSA realiza una implementación más eficiente que QSD de las técnicas de rechazo de artefacto, al procesar registros individuales en vez de bloques de respuestas.
- La técnica I-RSA mantiene las principales ventajas de RSA, eliminando la necesidad del blanking digital y suavizando considerablemente las restricciones de un jitter mínimo en las secuencias de estimulación.
- La técnica RSA permite reducir de manera significativa el tiempo de registro de señales ABR cuando el nivel de intensidad es alto. A bajas intensidades, en donde generalmente las componentes de los ABR no son claras, las altas tasas de estimulación dificultan aún más la identificación de la respuesta, por lo que el beneficio en el uso de altas tasas de estimulación para reducir el tiempo de exploración en aplicaciones de screening o en la detección del umbral de audición no está todavía claro.

Con respecto al estudio de la adaptación neuronal:

- La técnica de RSA con *separación de respuestas* permite implementar un protocolo experimental que analiza los mecanismos de adaptación neuronal

rápidos y lentos en seres humanos mediante el análisis de la morfología de señales ABR obtenidas a altas tasas de estimulación.

- El análisis de las señales ABR de este estudio muestra evidencias de la presencia conjunta de mecanismos de adaptación rápidos, cuya constante de tiempo es de unos pocos milisegundos, y de mecanismos de adaptación lentos, cuya constante de tiempo es mayor que 20 ms. Estas evidencias experimentales son coherentes con otros estudios previos realizados mediante técnicas invasivas en animales.

Con respecto al procedimiento de evaluación automática de la calidad:

- La técnica FPP permite una implementación computacionalmente eficiente, proporcionando una evaluación de la calidad y la parametrización de las principales componentes de señales ABR en tiempo real.
- La estimación de los parámetros amplitud y latencia proporcionada de forma automática por FPP es comparable a la realizada de forma manual por un experto.
- En comparación con las técnicas automáticas de evaluación de la calidad basadas en el coeficiente de correlación (r), F_{sp} y la correlación cruzada de una señal de test con una plantilla ABR predefinida (Cross Corr), la técnica FPP permanece como la que más se aproxima a la evaluación subjetiva promedio de cinco evaluadores expertos.
- Existe un sesgo significativo entre las evaluaciones subjetivas de la calidad proporcionadas por cinco evaluadores expertos, lo cual hace aconsejable el uso de procedimientos automáticos.
- La técnica FPP presenta numerosas ventajas en aplicaciones de investigación: (a) sustitución del etiquetado manual de las componentes de AEPs en informes clínicos, (b) proporcionar una interpretación automática de señales ABR, (c) detención automática del proceso de registro de respuestas, haciendo un uso más eficiente del tiempo de registro, (d) realización de comparaciones objetivas entre el rendimiento de diferentes técnicas de estimulación y técnicas de rechazo de artefacto.

7.4. Trabajo futuro

La realización de esta tesis doctoral abre nuevos horizontes que pueden abordarse mediante las siguientes líneas de investigación:

- Adaptación de las técnicas RSA e I-RSA para utilizar otro tipo de estímulos distintos a los clics, por ejemplo, estímulos que presenten cierta especificidad frecuencial y estímulos eléctricos útiles para el registro de AEPs mediante test de promontorio y en pacientes portadores de implante coclear. Asimismo, sería interesante la adaptación de estas técnicas de estimulación para registrar señales de otra naturaleza, como por ejemplo, otoemisiones acústicas (OAE).
- Diseño de nuevas estrategias de estimulación basadas en estimulación aleatorizada orientadas a la evaluación de la capacidad de adaptación, sintonización y sincronización, que permitan evaluar posibles pérdidas auditivas asociadas al bucle realimentado del sistema auditivo. Estas nuevas estrategias podrían aportar información más precisa sobre el estado del sistema auditivo de un sujeto.
- Desarrollo de nuevas técnicas de evaluación automática de la calidad basados en el análisis de los cambios en la morfología de potenciales evocados auditivos frente a una variación en algún parámetro de estimulación (tasa, intensidad, etc.), simulando el procedimiento subjetivo que realiza un audiólogo experimentado para evaluar la presencia de respuesta auditiva. Igualmente, sería interesante evaluar si el uso conjunto de varias técnicas automáticas de evaluación de la calidad mejora la eficacia frente al uso aislado de estas técnicas.
- Modelado computacional del sistema auditivo, incluyendo los últimos avances relacionados con la fisiología del oído periférico y del tronco cerebral. Este trabajo ofrecería una plataforma sobre la que sería posible evaluar a priori la efectividad de técnicas y procedimientos desarrollados, prever resultados experimentales y mejorar nuestra comprensión de los mecanismos involucrados en el sistema auditivo.

Capítulo 8

Conclusions

This section presents a summary of the research activities performed in this doctoral thesis about (a) the design, implementation and evaluation of an advanced auditory evoked potentials recording system; (b) the development of new strategies in high-rate stimulation; (c) the study of neural adaptation phenomena through the developed system and techniques; and (d) the development of new procedures to assess objectively the quality of a recording. Moreover, this section presents the main contributions and the main conclusions of this doctoral thesis. Finally, a number of research lines are proposed to be addressed in the future as a continuation of this work.

8.1. Summary

In general terms, this doctoral thesis has addressed the following tasks:

- The compilation of the state of the art of the main topics dealt in this doctoral thesis, doing an updated bibliographic research.
- The creation of a database with all electroencephalograms (and associated AEPs) recorded in this doctoral thesis.

8. CONCLUSIONS

With regard to the recording system:

- The conception of an auditory evoked potentials recording architecture made up of independent modules, which perform different functionalities and which can be implemented by several options. This open and modular architecture provides the flexibility required in the research activities of this doctoral thesis.
- The design, implementation and characterization of a high-gain and low-noise amplifier, appropriate for the recording of ABR and MLR signals. The performance of this amplifier was compared to the commercial amplifier BMA-200 (CWE, Inc., Ardmore, PA), presenting the prototype a better performance than the commercial device.
- The implementation of an ABR and MLR recording system based on the proposed architecture.
- The performance of this system was evaluated (a) through the recording of ABR and MLR signals artificially synthesized; (b) through the recording of ABR and MLR real signals under different recording settings; and (c) through the analysis of latencies and amplitudes of ABR signals obtained at different intensities in a set of normal hearing subjects. This study shows that the developed system is appropriate for research purposes. In addition, the performance of the developed system was compared with the commercial recording system GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN) through a clinical study in a set of 30 potentially pathologic subjects. This study shows that the developed system presents an adequate performance, similar to the commercial system.
- The implementation, evaluation and characterization of this system was proposed, additionally, as a laboratory activity with an educational purpose in which students from different studies can participate in a multidisciplinary project.

With regard to the high-rate stimulation techniques:

- The development of the randomized stimulation and averaging (RSA) technique, which is based in the use of digital blanking and non-uniform averaging across the averaging window of the AEP. The advantages and limitations of this technique were analyzed. Additionally, it was analyzed the effect of digital blanking in the number of averaged samples across the averaging window and how this factor affects the quality of the recorded AEP.
- The evaluation of the performance of the RSA technique (a) through a comparison of ABR signals obtained by the RSA, QSD and the conventional techniques at different stimulation rates, (b) through an analysis of latencies and amplitudes of the main components of ABR signals obtained with the RSA technique at different stimulation rates, (c) through the analysis of the morphology of ABR and MLR signals obtained at different stimulation rates under different jitter configurations, and (d) through an analysis of amplitudes and latencies of the main components of ABR and MLR signals obtained with RSA at different stimulation rates.
- The development of the iterative-randomized stimulation and averaging (I-RSA) technique, which performs the estimation and suppression of the interference associated with adjacent responses through an iterative process in the time domain, removing the need of digital blanking. The performance of the I-RSA technique was evaluated (a) through an analysis of the morphology of ABR and MLR signals obtained with RSA and I-RSA at different stimulation rates and under different jittering conditions, and (b) through an analysis of amplitudes and latencies of the main components of ABR and MLR signals at different stimulation rates in a set of normal hearing subjects.
- The analysis of the reduction of recording time in the recording process of ABR signals at different intensities through the use of high stimulation rates with the RSA technique.

8. CONCLUSIONS

With regard to the study of neural adaptation:

- The RSA with separated responses protocol allows the categorization of auditory responses according to a predefined criterion. This technique can be used to analyze the fast and slow mechanisms of adaptation through ABR signals. In this study, an hypotheses testing was proposed in which the morphology of different ABR signals was compared. These ABR signals were obtained, on one hand, from stimulation sequences made up of long and short ISIs separately using the RSA technique, and on the other, from stimulation sequences made up of long and short ISIs randomly distributed to which the RSA with separated responses technique was applied. The comparison of the morphology of ABR signals was carried out through an statistical analysis of latencies and amplitudes of the waves III and V.

With regard to the automatic quality evaluation technique:

- The development of the fitted parametric peaks (FPP) technique, which allows the automatic evaluation of the quality and parameterization of the main components of ABR signals through the use of synthesized peaks that fit a test signal. The implementation of FPP is computationally efficient, minimizing the number of parameters to be searched.
- The performance of FPP was evaluated through (a) a comparison of the parameterization of the main components of ABR signals carried out manually by an experienced audiologist and automatically by the FPP technique in a set of ABR signals obtained at different stimulation rates; (b) a comparison of the evaluations of the quality carried out subjectively by a set of 5 experienced audiologists in a set of ABR signals, and automatically by the techniques based in FPP, in F_{sp} , in the correlation coefficient, and in the cross correlation of a test signal with a predefined ABR template (Cross Corr); and (c) an analysis of the efficiency in auditory evoked responses validation carried out by the automatic techniques based in FPP, F_{sp} , r , and Cross Corr.

8.2. Contributions of this thesis

This thesis presents the following contributions:

- A modular auditory evoked potentials recording architecture. The modular nature of this architecture allows optimal recording settings to be implemented for specific experimental procedures, which is interesting for research purposes. Furthermore, this thesis contributes with (a) the design of a high-gain and low-noise amplifier, whose performance is proven to be appropriate for the recording of auditory evoked potentials; and (b) the configuration of an ABR and MLR recording system, set up by a laptop, an external sound-card, surface electrodes, insert earphones, an amplifier, a graphical software platform that allows the intuitive AEP recording process, and software methods that perform the necessary signal processing to record the AEP.
- The randomized stimulation and averaging (RSA) technique, which allows the recording of auditory evoked potentials at high stimulation rates. The RSA technique consists in the average of auditory responses corresponding to a number of stimuli whose ISIs are randomly distributed according to a predefined probability distribution and the application of a digital blanking process. Digital blanking prevents EEG samples contaminated by the stimulus artifact to be processed. RSA presents a number of advantages in comparison with the conventional technique and other high-rate stimulation techniques based in deconvolution. However, RSA presents the constraint of a minimum jitter, which must be greater than the dominant period of the AEP to allow positive and negative components of the interferences associated with overlapping responses to be cancelled by averaging.
- The iterative-randomized stimulation and averaging (I-RSA) technique performs the estimation and suppression of the interference associated with overlapping responses through an iterative process in the time domain. This technique maintains the main advantages of RSA and smooths the restriction of a minimum jitter. This allows a more flexible use of randomized stimulation.

8. CONCLUSIONS

- The RSA with separated responses technique allows the categorization of auditory responses according to a predefined criterion, e.g., the preceding ISI. This technique allows the assumption that different stimuli evoke responses of different morphology. This approach allows the design of experimental procedures that cannot be addressed by other techniques based in deconvolution.
- A procedure to study the fast and slow mechanisms of adaptation through a non-invasive technique, appropriate for its use in humans. This procedure is based on the comparison of the morphology (amplitudes and latencies of the main components) of (a) reference ABR signals, obtained directly from stimulation sequences made up of stimuli with long and short ISIs, and (b) test ABR signals, obtained with the RSA with separated responses technique from stimulation sequences with long and short ISIs randomly distributed. This procedure was used in a study, which has revealed that both fast and slow mechanisms of adaptation are present in humans.
- The fitted parametric peaks (FPP) procedure allows the quality and parameterization of the main components of ABR signals in terms of amplitude, latency and width to be automatically evaluated. This procedure consists in the search of the amplitude, latency and width of an artificially synthesized peak similar to the morphology of an AEP component. FPP is implemented with a computationally efficient algorithm, reducing the fitting problem to a one dimensional search.

8.3. Conclusions

With regard to the recording system, the main conclusions of this doctoral thesis are presented below:

- The proposed auditory evoked potentials recording architecture using independent modules provides a high-grade of flexibility. This is appropriate for research purposes, and additionally, it allows the comparison of the performance of different implementations for a given module.
- The amplifier unit developed in this thesis presents an adequate performance in the recording of auditory evoked potentials, notably superior to the commercial amplifier BMA-200 (CWE, Inc., Ardmore, PA).
- The ABR and MLR recording system presents an adequate performance, which is comparable with the commercial clinical system GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN), and which can be implemented with low-cost elements, providing a high grade of flexibility. This system is appropriate for both research and education purposes.

With regard to the high-rate stimulation techniques:

- The RSA technique presents the following advantages: compared to the conventional technique, RSA allows the recording of AEPs at high stimulation rates, in which auditory evoked responses are, generally, overlapped; in comparison with other techniques based on deconvolution, the main advantages of RSA are: (a) it allows a precise control of the jitter, (b) stimulation sequences are easy to generate, since they are not constrained to restrictions in the frequency domain, and (c) it allows an individual processing of auditory responses. The major limitations of the RSA technique are: (a) the jitter of the stimulation sequence must be greater than the dominant period of the recorded AEP, and (b) the duration of digital blanking and the amount of jitter of the stimulation sequence must allow the average of a predefined minimum number of the available samples across the averaging window.

8. CONCLUSIONS

- In RSA, when the jitter of the stimulation sequence is lower than the period of the recorded AEP, constructive or destructive interference contaminate the recording, and these effects cannot be reduced by averaging. On the other hand, when the duration of digital blanking and the amount of jitter do not allow averaging at least the predefined minimum number of the available samples, significant differences in quality may arise between different segments of the response.
- Compared to QSD, the RSA technique presents a better performance, possibly associated to two mechanisms (a) the quality of the recordings in QSD is strongly influenced by the selection of the stimulation sequence (q-sequence), and (b) RSA performs a more efficient implementation of artifact rejection techniques, since this technique processes individual responses, instead of blocks of responses.
- I-RSA maintains all the advantages of RSA, while eliminating the need of digital blanking and smoothing the restriction of a minimum amount of jitter in the stimulation sequences.
- The RSA technique allows a significant reduction of recording test time at high intensity levels. However, at low intensity levels, in which generally the identification of the components of ABR signals is not direct, high stimulation rates reduce the amplitude of these components, difficulting response detection even more. Thus, the benefits of high stimulation rates to reduce recording time are still not clear in applications such as hearing screening or threshold estimation.

With regard to the study of neural adaptation:

- The RSA with separated responses technique allows the analysis of the fast and slow mechanisms of adaptation in humans through the analysis of the morphology of ABR signals obtained at fast stimulation rates.
- The analysis of this study shows evidences of both the fast mechanisms of adaptation, with an associated time constant of a few milliseconds, and of the slow mechanisms of adaptation, whose time constant is greater than

20 ms. These evidences are consistent with other previous animal studies carried out by invasive techniques.

With regard to the automatic quality evaluation technique:

- The FPP technique allows a computer efficient implementation, providing an automatic evaluation of the quality and peaks parameterization in real time.
- The estimation of the amplitude and latency provided automatically by the FPP technique is comparable with the estimation of these parameters carried out manually by an experienced audiologist.
- Compared to the automatic techniques based on the correlation coefficient (r), Fsp, and cross correlation with a predefined ABR template (Cross Corr), FPP remains as the technique that best approximates the averaged subjective quality evaluation provided by five experienced audiologists.
- There exists a significant bias between the subjective evaluations of the quality provided by five experienced audiologists, which supports the use of automatic procedures.
- The FPP technique presents several advantages in research applications: (a) it may substitute the manual labeling of the components of AEPs in clinical reports, (b) it may help provide an automatic interpretation of ABR signals, (c) it may improve the automatic process of stopping averaging when an ABR of sufficient quality is recorded, making a more efficient use of the recording time, and (d) it may help perform objective comparisons of the performance of different stimulation techniques or artifact rejection techniques.

8.4. Future work

This doctoral thesis opens new doors which can be approached through the following research lines:

- Adaptation of the RSA and I-RSA techniques to include other types of stimuli, e.g., frequency-specific stimuli, or electrical stimuli used in promontory tests and in cochlear implant patients. It would also be interesting the adaptation of these techniques to record signals of different nature, e.g., otoacoustic emissions (OAE).
- Design of new stimulation strategies oriented to the evaluation of the capabilities of adaptation, tuning and synchronization, which allow the evaluation of a possible hearing loss associated with the auditory loop of the hearing system. These new strategies could give more accurate information regarding the state of the auditory system of a subject.
- Development of new techniques of automatic evaluation of the quality based on the analysis of the changes on the morphology of auditory evoked responses according to changes in any parameter setting (stimulation rate, level, etc.). These new techniques based on response tracking approaches the methodology followed by most of the experienced audiologists to determine the presence or absence of response in a set of AEP signals. Moreover, it would be interesting to test whether the combined use of different automatic procedures improves accuracy in contrast to the isolated use of these techniques.
- Computational modeling of the auditory system, including the latest advances related with the physiology of the peripheral auditory system and brainstem. This work would provide a platform through which the performance of new techniques and procedures could be evaluated, experimental results could be foreseen, and the mechanisms involved in the hearing process could be better understood.

Referencias

- ALTMAN, D. (1997). *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, London (United Kingdom). [117](#)
- ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SAINZ, M., ROLDAN, C., SCHOESSER, H. & SPITZER, P. (2007). Generalized alternating stimulation: A novel method to reduce stimulus artifact in electrically evoked compound action potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, **165**, 95–103. [41](#)
- ALVAREZ, I., VALDERRAMA, J., DE LA TORRE, A., SEGURA, J., SAINZ, M. & VARGAS, J. (2010). Reducción del tiempo de exploración de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral mediante estimulación aleatorizada. In *XXV Unión Científica Internacional de Radio (URSI)*, Bilbao (España). [132](#), [139](#)
- AMENEDO, E. & DÍAZ, F. (1998). Effects of aging on middle-latency auditory evoked potentials: A cross-sectional study. *Biological Psychiatry*, **43**, 210–219. [54](#)
- ARAN, J.M. & CHARLET DE SAUVAGE, R. (1976). *Clinical value of cochlear microphonic recordings*. In: *Electrocochleography*, 55–65. University Park Press, Baltimore (MD). [44](#)
- AREZZO, J., PICKOFF, A. & VAUGHAN, H.G. (1975). The sources and intracerebral distribution of auditory evoked potentials in the alert rhesus monkey. *Brain Research*, **90**, 57–73. [54](#)
- ARNOLD, S.A. (1985). Objective versus visual detection of the auditory brain stem response. *Ear and Hearing*, **6**, 144–150. [158](#), [250](#), [282](#)

REFERENCIAS

- BAHMER, A., PETER, O. & BAUMANN, U. (2008). Recording of electrically evoked auditory brainstem responses (E-ABR) with an integrated stimulus generator in Matlab. *Journal of Neuroscience Methods*, **173**, 306–314. [3](#)
- BAHMER, A., PETER, O. & BAUMANN, U. (2010). Recording and analysis of electrically evoked compound action potentials (ECAPs) with MED-EL cochlear implants and different artifact reduction strategies in Matlab. *Journal of Neuroscience Methods*, **191**, 66–74. [3](#), [248](#)
- BAJAJ, V. & PACHORI, R.B. (2013). Automatic classification of sleep stages based on the time-frequency image of EEG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **112**, 320–328. [281](#)
- BARDY, F., DILLON, H. & VAN DUN, B. (2014a). Least-squares deconvolution of evoked potentials and sequence optimization for multiple stimuli under low-jitter conditions. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 727–737. [4](#), [76](#), [81](#), [83](#), [94](#), [138](#), [214](#)
- BARDY, F., VAN DUN, B., DILLON, H. & MCMAHON, C.M. (2014b). Deconvolution of overlapping cortical auditory evoked potentials recorded using short stimulus onset-asynchrony ranges. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 814–826. [4](#), [83](#), [138](#)
- BARTH, D.S. & DI, S. (1991). The functional anatomy of middle latency auditory evoked potentials. *Brain Research*, **565**, 109–115. [52](#)
- BASAR, E., GÖNDER, A. & UNGAN, P. (1976). Important relation between EEG and brain evoked potentials: I. Resonance phenomena in subdural structures of the cat brain. *Biological Cybernetics*, **25**, 27–40. [53](#)
- BELL, S.L., ALLEN, R. & LUTMAN, M.E. (2001). The feasibility of maximum length sequences to reduce acquisition time of the middle latency response. *Journal of the Acoustical Society of America*, **109**, 1073–1081. [3](#), [75](#), [136](#), [186](#)
- BELL, S.L., ALLEN, R. & LUTMAN, M.E. (2002). Optimizing the acquisition time of the middle latency response using maximum length sequences and chirps. *Journal of the Acoustical Society of America*, **112**, 2065–2073. [3](#), [75](#), [136](#), [186](#)

- BOHÓRQUEZ, J. & OZDAMAR, O. (2006). Signal to noise ratio analysis of maximum length sequence deconvolution of overlapping evoked potentials. *Journal of the Acoustical Society of America*, **119**, 2881–2888. [78](#), [136](#), [137](#)
- BOHÓRQUEZ, J. & OZDAMAR, O. (2008). Generation of the 40-Hz auditory steady-state response (ASSR) explained using convolution. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 2598–2607. [80](#), [174](#), [187](#)
- BOHÓRQUEZ, J., OZDAMAR, O., MCNEER, R. & MORAWSKY, K. (2009). Clinical applications of evoked potential continuous loop averaging deconvolution (CLAD). In *IFMBE Proceedings of the 25th Southern Biomedical Engineering Conference*, vol. 24, 133–134, Miami (FL). [3](#), [4](#), [137](#)
- BOHÓRQUEZ, J., LOZANO, S., KAO, A., TOFT-NIELSEN, J. & OZDAMAR, O. (2013). Deconvolution and modeling of overlapping visual evoked potentials. In *29th Southern Biomedical Engineering Conference SBEC*, vol. Art no. 6525661, 31–32. [80](#)
- BORG, E. (1981). Brainstem responses to filtered sine-waves for frequency specific determination of auditory sensitivity in rats and rabbits. *Scandinavian Audiology (Supplement)*, **13**, 33–34. [46](#)
- BROWNELL, W.E. (1990). Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear and Hearing*, **11**, 82–92. [33](#)
- BROWNELL, W.E., BADER, C.R., BERTRAND, D. & DE RIBAUPIERRE, Y. (1985). Evoked mechanical responses of isolated outer hair cells. *Science*, **227**, 194–196. [20](#)
- BRUGGE, J., ANDERSON, D.J., HIND, J.E. & ROSE, J.E. (1969). Time structure of discharges in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey in response to complex periodic sound. *Journal of Neurophysiology*, **32**, 386–401. [61](#)
- BUCHWALD, J.S. & HUANG, C.M. (1975). Far-field acoustic response: Origins in the cat. *Science*, **189**, 382–384. [49](#)

REFERENCIAS

- BURKARD, R. (1984). Sound pressure level measurement and spectral analysis of brief acoustic transients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **57**, 83–91. [58](#), [59](#), [156](#)
- BURKARD, R. (1994). Gerbil brain-stem auditory-evoked responses to maximum length sequences. *Journal of the Acoustical Society of America*, **95**, 2126–2135. [75](#)
- BURKARD, R., SHI, Y. & HECOX, K.E. (1990). A comparison of maximum length and Legendre sequences for the derivation of brain-stem auditory-evoked responses at rapid rates of stimulation. *Journal of the Acoustical Society of America*, **87**, 1656–1664. [3](#), [135](#), [136](#), [137](#), [181](#), [199](#)
- BURKARD, R., MCGEE, J. & WALSH, E. (1996a). Effects of stimulus rate on the feline brain-stem auditory evoked response during development: I. Peak latencies. *Journal of the Acoustical Society of America*, **100**, 978–990. [213](#), [214](#), [246](#)
- BURKARD, R., MCGEE, J. & WALSH, E. (1996b). Effects of stimulus rate on the feline brain-stem auditory evoked response during development: II. Peak amplitudes. *Journal of the Acoustical Society of America*, **100**, 991–1002. [193](#), [214](#), [246](#)
- BURKARD, R.F. & DON, M. (2007). *The auditory brainstem response*. In: *Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application*, 229–253. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD). [3](#), [47](#), [136](#), [172](#), [256](#)
- BUSA, J., HARRISON, J., CHAPPELL, J., YOSHINAGA-ITANO, C., GRIMES, A., BROOKHOUSER, P.E., EPSTEIN, S., MEHL, A., VOHR, B., GRAVEL, J., ROUSH, J., WIDEN, J., BENEDICT, B.S., SCOGGINS, B., KING, M., PIPPINS, L., SAVAGE, D.H., ACKERMANN, J., GIBSON, A., TONNIGES, T. & MASON, P. (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, **120**, 898–921. [5](#), [248](#), [250](#), [283](#)

- BUSH, M.L., JONES, R.O. & SHINN, J.B. (2008). Auditory brainstem response threshold differences in patients with vestibular schwannoma: a new diagnostic index. *Ear, Nose and Throat Journal*, **87**, 458–462. [2](#)
- CACACE, A.T., SATYA-MURTI, S. & WOLPAW, J.R. (1990). Human middle-latency auditory evoked potentials: vertex and temporal components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **77**, 6–18. [53](#)
- CEBULLA, M., STÜRZEBECKER, E. & WERNECKE, K. (2000). Objective detection of auditory brainstem potentials. Comparison of statistical tests in the time and frequency domains. *Scandinavian Audiology*, **29**, 44–51. [248](#)
- CELESIA, G.G. (1976). Organization of auditory cortical areas in man. *Brain*, **99**, 403–414. [54](#)
- CHAMBERS, R.D. & GRIFFITHS, S.K. (1991). Effects of age on the adult auditory middle latency response. *Hearing Research*, **51**, 1–10. [54](#)
- CHAN, F.H., LAM, F.K., POON, P.W. & QIU, W. (1995). Detection of brainstem auditory evoked potential by adaptive filtering. *Medical and Biological Engineering and Computing*, **33**, 69–75. [248](#)
- CHIMENTO, T.C. & SCHREINER, C.E. (1991). Adaptation and recovery from adaptation in single fiber responses of the cat auditory nerve. *Journal of the Acoustical Society of America*, **90**, 263–273. [211](#), [212](#)
- CLAY, K.M. & BROWN, C. (2007). Adaptation of the electrically evoked compound action potential (ECAP) recorded from nucleus CI24 cochlear implant users. *Ear and Hearing*, **28**, 850–861. [213](#)
- DALLOS, P. (1973). *The auditory periphery*. Academic Press, New York (NY). [44](#), [46](#), [61](#)
- DAVIES, F.W., MANTZARIDIS, H., KENNY, G.N. & FISHER, A.C. (1996). Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia*, **51**, 107–113. [55](#)

REFERENCIAS

- DAVIS, H. (1965). A model for transducer action in the cochlea. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol. 30, 181–189. [20](#)
- DAVIS, H. (1976). Principles of electric response audiometry. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, **85**, 1–96. [47](#), [61](#)
- DAWSON, G.D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **6**, 65–84. [3](#), [52](#), [59](#), [68](#), [75](#), [92](#), [98](#)
- DE BOER, J., BRENNAN, S., LINETON, B., STEVENS, J. & THORNTON, A.R.D. (2007). Click-evoked otoacoustic emissions (CEOAEs) recorded from neonates under 13 hours old using conventional and maximum length sequence (MLS) stimulation. *Hearing Research*, **233**, 86–96. [78](#), [137](#)
- DE LA TORRE, A., SAINZ, M. & ROLDAN, C. (2003). Perception of tone with cochlear implants: influence of the coding strategy. *Cochlear implants International*, **4**, 27–28. [41](#)
- DEIBER, M.P., IBAÑEZ, V., FISCHER, C., PERRIN, F. & MAUGUIÈRE, F. (1988). Sequential mapping favours the hypothesis of distinct generators for na and pa middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **71**, 187–197. [52](#), [54](#)
- DEIBER, M.P., IBAÑEZ, V., BASTUJI, H., FISCHER, C. & MAUGUIÈRE, F. (1989). Changes of middle latency auditory evoked potentials during natural sleep in humans. *Neurology*, **39**, 806–813. [55](#)
- DELGADO, R.E. & OZDAMAR, O. (1994). Automated auditory brainstem response interpretation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, **13**, 227–237. [5](#), [144](#), [160](#), [170](#), [247](#)
- DELGADO, R.E. & OZDAMAR, O. (2004). Deconvolution of evoked responses obtained at high stimulus rates. *Journal of the Acoustical Society of America*, **115**, 1242–1251. [4](#), [76](#), [78](#), [80](#), [94](#), [137](#), [214](#), [245](#)

- DELGUTTE, B. (1980). Representation of speech-like sounds in the discharge patterns of auditory-nerve fibers. *Journal of the Acoustical Society of America*, **68**, 843–857. [XLII](#), [39](#)
- DI, S. & BARTH, D.S. (1992). The functional anatomy of middle-latency auditory evoked potentials: Thalamocortical connections. *Journal of Neurophysiology*, **68**, 425–431. [52](#)
- DON, M. & ELBERLING, C. (1996). Use of quantitative measures of auditory brain-stem response peak amplitude and residual background noise in the decision to stop averaging. *Journal of the Acoustical Society of America*, **99**, 491–499. [5](#), [89](#), [247](#), [284](#)
- DON, M., ALLEN, A.R. & STARR, A. (1977). Effect of click rate on the latency of auditory brain stem responses in humans. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, **86**, 186–195. [3](#), [5](#), [136](#), [161](#), [212](#), [219](#)
- DON, M., ELBERLING, C. & WARING, M. (1984). Objective detection of averaged auditory brainstem responses. *Scandinavian Audiology*, **13**, 219–228. [88](#)
- DON, M., PONTON, C.W., EGGERMONT, J.J. & KWONG, B. (1998). The effects of sensory hearing loss on cochlear filter times estimated from auditory brainstem response latencies. *Journal of the Acoustical Society of America*, **104**, 2280–2289. [49](#)
- DOYLE, D.J. & HYDE, M.L. (1981). Analogue and digital filtering of auditory brainstem responses. *Scandinavian Audiology*, **10**, 81–89. [68](#)
- DOYLE, K.J., BURGGRAAFF, B., FUJIKAWA, S. & KIM, J. (1997). Newborn hearing screening by otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **41**, 111–119. [281](#)
- DOYLE, K.J., FUJIKAWA, S., ROGERS, P. & NEWMAN, E. (1998). Comparison of newborn hearing screening by transient otoacoustic emissions and auditory brainstem response using ALGO-2[©]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **43**, 207–211. [281](#)

REFERENCIAS

- DURRANT, J.D., WANG, J., DING, D.L. & SALVI, R.J. (1998). Are inner or outer hair cells the source of summing potentials recorded from the round window? *Journal of the Acoustical Society of America*, **104**, 370–377. [44](#)
- EGGERMONT, J.J. (1976). *Summing potentials in electrocochleography: Relation to hearing disorders*. In: *Electrocochleography*, 67–87. University Park Press, Baltimore (MD). [45](#)
- EGGERMONT, J.J. (1985). Peripheral auditory adaptation and fatigue: A model oriented review. *Hearing Research*, **18**, 57–71. [4](#), [212](#), [244](#)
- EGGERMONT, J.J. (2007). *Electric and Magnetic Fields of Synchronous Neural Activity: Peripheral and Central Origins of AEPs*. In: *Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application*, 2–21. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD). [2](#), [246](#)
- EILERS, R.E., MISKIEL, E., OZDAMAR, O., URBANO, R. & WIDEN, J.E. (1991). Optimization of automated hearing test algorithms: Simulations using an infant response model. *Ear and Hearing*, **12**, 191–198. [5](#), [247](#), [250](#), [283](#)
- ELBERLING, C. (1976). *Stimulation of cochlear action potentials recorded from the ear canal in man*. In: *Electrocochleography*, 151–168. University Park Press, Baltimore (MD). [45](#), [46](#)
- ELBERLING, C. (1979). Auditory electrophysiology. The use of templates and cross correlation functions in the analysis of brain stem potentials. *Scandinavian Audiology*, **8**, 187–190. [87](#), [88](#), [250](#), [267](#), [280](#), [281](#), [282](#)
- ELBERLING, C. & DON, M. (1984). Quality estimation of averaged auditory brainstem responses. *Scandinavian Audiology*, **13**, 187–197. [5](#), [50](#), [88](#), [194](#), [248](#), [267](#), [282](#)
- ELBERLING, C. & DON, M. (1987). Threshold characteristics of the human auditory brain stem response. *Journal of the Acoustical Society of America*, **81**, 115–121. [88](#)

- ELBERLING, C. & DON, M. (2007). *Detecting and assessing synchronous neural activity in the temporal domain (SNR, Response detection)*. In: *Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application*, 102–123. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD). [83](#), [92](#), [94](#), [98](#), [247](#), [248](#), [281](#)
- ELDREDGE, D.H. (1974). *Inner ear cochlear mechanics and cochlear potential*. In: *Handbook of Sensory Physiology*. Springer-Verlag, New York (NY). [44](#)
- ETYMOTIC RESEARCH, I. (2012). ER-3A Insert earphones for audiometry. [XLIII](#), [XLIII](#), [63](#), [64](#), [65](#)
- EVANS, E.F. (1975). *The cochlear nerve and cochlear nucleus*. In: *Handbook of Sensory Physiology. Vol 5*, 1–108. Springer, Berlín (Alemania). [XLII](#), [38](#), [39](#)
- EVANS, E.F. (1982). *Functional anatomy of the auditory system* In: *The Senses*, 255–306. Cambridge University Press, Cambridge (Reino Unido). [XLI](#), [22](#), [27](#)
- EYSHOLDT, U. & SCHREINER, C. (1982). Maximum length sequences: A fast method for measuring brain-stem-evoked responses. *Audiology*, **21**, 242–250. [4](#), [75](#), [78](#), [94](#), [137](#), [214](#), [245](#)
- FIFER, R.C. & SIERRA-IRIZARRY, B. (1988). Clinical applications of the auditory middle latency response. *American Journal of Otology*, **9**, 47–56. [2](#), [52](#), [55](#)
- FIRSCHING, R., LUTHER, J., EIDELBERG, E., BROWN, W.E., STORY, J.L. & BOOP, F.A. (1987). 40 Hz - middle latency auditory evoked response in comatose patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **67**, 213–216. [55](#)
- FRIDMAN, J., JOHN, E.R., BERGELSON, M. & KAISER, H.W., J. B. BAIRD (1982). Application of digital filtering and automatic peak detection to brain stem auditory evoked potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **53**, 405–416. [248](#)
- GABOR, D. (1947). Acoustical quanta and the theory of hearing. *Nature*, **159**, 591–594. [58](#)

REFERENCIAS

- GALAMBOS, R., MAKEIG, S. & TALMACHOFF, P.J. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78, 2643–2647, Washington (DC). [53](#), [144](#), [170](#), [174](#)
- GALBRAITH, G.C. (2001). Enhanced brainstem and cortical evoked response amplitudes: Single-trial covariance analysis. *Perceptual and Motor Skills*, **92**, 659–672. [248](#)
- GEISLER, C.D., FRISHKOPF, L.S. & ROSENBLITH, W.A. (1958). Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science*, **128**, 1210–1211. [52](#)
- GENTILETTI-FAENZE, G.G., YAÑEZ-SUAREZ, O. & CORNEJO-CRUZ, J.M. (2003). Evaluation of automatic identification algorithms for auditory brainstem response used in universal hearing loss screening. In *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings 3*, 2857–2860, Cancún (Méjico). [5](#), [247](#), [250](#), [283](#)
- GIBSON, W.P.R. (1978). *Essentials of clinical electric response audiometry*. Churchill Livingstone, New York (NY). [45](#)
- GILLESPIE, P.G. & MÜLLER, U. (2009). Mechanotransduction by hair cells: Models, molecules, and mechanisms. *Cell*, **139**, 33–44. [4](#), [211](#), [212](#), [257](#)
- GORGA, M.P., REILAND, J.K. & BEAUCHAINE, K.A. (1985). Auditory brainstem responses in a case of high-frequency conductive hearing loss. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, **50**, 346–350. [58](#)
- GOTSCHÉ-RASMUSSEN, K., POULSEN, T. & ELBERLING, C. (2012). Reference hearing threshold levels for chirp signals delivered by an ER-3A insert earphone. *International Journal of Audiology*, **51**, 794–799. [96](#)
- GRONFORS, T. (1993). Peak identification of auditory brainstem responses with multifilters and attributed automaton. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **40**, 83–88. [248](#)
- GROVES, P.M. & THOMPSON, R.F. (1970). Habituation: A dual-process theory. *Psychological Review*, **77**, 419–450. [246](#)

- GUTSCHALK, A., OLDERMANN, K. & RUPP, A. (2009). Rate perception and the auditory 40-Hz steady-state fields evoked by two-tone sequences. *Hearing Research*, **257**, 83–92. [4](#)
- HAENGGELI, A., ZHANG, J.S., VISCHER, M.W., PELIZZONE, M. & ROULLER, E.M. (1998). Electrically evoked compound action potential (ECAP) of the cochlear nerve in response to pulsatile electrical stimulation of the cochlea in the rat: Effects of stimulation at high rates. *Audiology*, **37**, 353–371. [213](#)
- HALL, J. (2007). *New handbook of Auditory Evoked Responses*. Allyn and Bacon, Boston (MA). [XLI](#), [XLIII](#), [XLIII](#), [XLIII](#), [XLIII](#), [XLIV](#), [LXI](#), [LXI](#), [LXI](#), [2](#), [22](#), [43](#), [48](#), [56](#), [62](#), [69](#), [72](#), [73](#), [74](#), [156](#), [172](#), [219](#), [256](#), [283](#)
- HALL, J.W. & RUPP, K.A. (1997). Auditory brainstem response: Recent developments in recording and analysis. *Advances in Oto-rhino-laryngology*, **53**, 21–45. [5](#), [248](#)
- HARRIS, F.J. (1978). On the use of windows for harmonic analysis with the discrete fourier transform. *Proceedings of the IEEE*, **66**, 51–83. [58](#)
- HARRISON, R.V. (2007). *Anatomy and physiology of the auditory periphery*. In: *Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application*, 140–158. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD). [20](#)
- HARRISON, R.V. & MOUNT, R.J. (1999). *The sensory epithelium of the normal and pathological cochlea*. In: *Physiology of the Ear*, 285–299. Singular, San Diego (CA). [XLI](#), [26](#)
- HARRISON, R.V., ARAN, J.M. & ERRE, J.P. (1981). AP tuning curves from normal and pathological human and guinea pig cochleas. *Journal of the Acoustical Society of America*, **69**, 1374–1385. [39](#)
- HECOX, K. & GALAMBOS, R. (1974). Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults. *Archives of Otolaryngology*, **99**, 30–33. [47](#), [117](#)
- HERMMANN, B.S., THORNTON, A.R. & JOSEP, J.M. (1995). Automated infant hearing screening using the ABR: Development and validation. *American Journal of Audiology*, **4**, 6–14. [5](#), [247](#), [250](#), [281](#), [283](#)

REFERENCIAS

- HINE, J.E., HO, C.T., SLAVEN, A. & THORNTON, A.R.D. (2001). Comparison of transient evoked otoacoustic emission thresholds recorded conventionally and using maximum length sequences. *Hearing Research*, **156**, 104–114. [75](#), [78](#), [137](#), [213](#)
- HOKE, M. (1976). *Cochlear microphonics in man and its probable importance in objective audiometry*. In: *Electrocochleography*, 41–54. University Park Press, Baltimore (MD). [44](#)
- HUANG, C.M. & BUCHWALD, J.S. (1978). Factors that affect the amplitudes and latencies of the vertex short latency acoustic responses in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **44**, 179–186. [49](#)
- HYDE, M.L. (1985). *Instrumentation and signal processing*. In: *The Auditory Brainstem Response*, 33–48. Taylor & Francis, Londres (Reino Unido). [71](#)
- IBAÑEZ, V., DEIBER, M.P. & FISCHER, C. (1989). Middle latency auditory evoked potentials in cortical lesions. Critical of interhemispheric asymmetry. *Archives of Neurology*, **46**, 1325–1332. [52](#)
- IEC60601-1 (2012). Medical electrical equipment - part 1: General requirements for basic safety and essential performance. *International Electrotechnical Commission*. [102](#)
- IERASG (2011). International Evoked Response Audiometry Study Group. ABR equipment specification v 1.3. [248](#)
- ISO389-X (2013). Acoustics - reference zero for the calibration of audiometric equipment - part 1-9. *International Organization for Standard*. [95](#)
- JÄÄSKELÄINEN, I.P., HIRVONEN, J., HUTTUNEN, J., KAAKKOLA, S. & PEKKONEN, E. (1999). Scopolamine enhances middle-latency auditory evoked magnetic fields. *Neuroscience Letters*, **259**, 41–44. [55](#)
- JASPER, H.H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **10**, 371–375. [96](#)

- JAVEL, E. (1996). Long-term adaptation in cat auditory-nerve fiber responses. *Journal of the Acoustical Society of America*, **99**, 1040–1052. [212](#), [244](#), [245](#)
- JERGER, J., CHMIEL, R., GLAZE, D. & FROST JR., J.D. (1987). Rate and filter dependence of the middle-latency response in infants. *Audiology*, **26**, 269–283. [55](#)
- JEWETT, D.L. & WILLISTON, J.S. (1971). Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, **94**, 681–696. [2](#), [47](#), [48](#), [117](#)
- JEWETT, D.L., ROMANO, M.N. & WILLISTON, J.S. (1970). Human auditory evoked potentials: Possible brain stem components detected on the scalp. *Science*, **167**, 1517–1518. [47](#)
- JEWETT, D.L., CAPLOVITZ, G., BAIRD, B., TRUMPIS, M., OLSON, M.P. & LARSON-PRIOR, L.J. (2004). The use of QSD (q-sequence deconvolution) to recover superposed, transient evoked-responses. *Clinical Neurophysiology*, **115**, 2754–2775. [3](#), [4](#), [60](#), [76](#), [80](#), [94](#), [136](#), [137](#), [138](#), [157](#), [159](#), [213](#), [214](#), [245](#)
- JIANG, Z.D., BROSI, D.M., SHAO, X.M. & WILKINSON, A.R. (2000). Maximum length sequence brainstem auditory evoked responses in term neonates who have perinatal hypoxia ischemia. *Pediatric Research*, **48**, 639–645. [3](#), [136](#)
- JIANG, Z.D., WU, Y.Y. & WILKINSON, A.R. (2009). Age-related changes in BAER at different click rates from neonates to adults. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, **98**, 1284–1287. [5](#), [163](#), [165](#), [187](#), [213](#), [231](#), [246](#), [264](#)
- JOHN, M.S. & PICTON, T.W. (2000). MASTER: a Windows program for recording multiple auditory steady-state responses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **61**, 125–150. [248](#)
- JURCAK, V., TSUZUKI, D. & DAN, I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage*, **34**, 1600–1611. [65](#), [96](#)
- KACKER, S.K. & DEKA, R.C. (1986). Auditory brainstem evoked responses in meniere’s disease. *Indian Journal of Otolaryngology*, **38**, 14–17. [2](#)

REFERENCIAS

- KADOBAYASHI, I. & TOYOSHIMA, A. (1984). Effects of attention on auditory evoked middle latency potentials. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, **38**, 459–463. [55](#)
- KAGA, K., HINK, R.F., SHINODA, Y. & SUZUKI, J. (1980). Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **50**, 254–266. [52](#)
- KAKIASHVILI, T., KOCZKODAJ, W.W. & WOODBURY-SMITH, M. (2012). Improving the medical scale predictability by the pairwise comparisons method: Evidence from a clinical data study. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **105**, 210–216. [250](#), [282](#)
- KARAMITSOS, D.G., KOUNIS, N.G., ZAVRAS, G.M., KITROU, M.P., GOUDVENOS, J.A., PAPADAKI, P.J. & KOUTSOJANNIS, C.M. (1996). Brainstem auditory evoked potentials in patients with ischemic heart disease. *Laryngoscope*, **106**, 54–57. [75](#)
- KAVANAGH, K., HARKER, L. & TYLER, R. (1984). Auditory brainstem and middle latency responses: I. Effect of response filtering and waveform identification. II. Threshold responses to a 500-Hz tone pip. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology Supplement*, **108**, 1–12. [53](#)
- KEMP, D.T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *Journal of the Acoustical Society of America*, **64**, 1386–1391. [20](#), [33](#)
- KEMP, D.T. (1979). Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Archives of Otorhinolaryngology*, **22**, 37–45. [20](#)
- KIANG, N.Y.S., WATENABE, T., THOMAS, E.C. & CLARK, L.F. (1965). *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve*. The MIT Press, Cambridge (MA). [38](#)

- KILENY, P., PACCIORETTI, D. & WILSON, A.F. (1987). Effects of cortical lesions on middle-latency auditory evoked responses (MLR). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **66**, 108–120. [52](#), [54](#)
- KILENY, P.R. & KEMINK, J.L. (1987). Electrically evoked middle-latency auditory potentials in cochlear implant candidates. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, **113**, 1072–1077. [52](#)
- KILLIAN, M.J.P., KLIS, S.F.L. & SMOORENBURG, G.F. (1994). Adaptation in the compound action potential response of the guinea pig VIIIth nerve to electric stimulation. *Hearing Research*, **81**, 66–82. [213](#)
- KILLION, M.C. (1984). New insert earphones for audiometry. *Hearing Instruments*, **35**, 28–29. [61](#)
- KILLION, M.C., WILBER, L.A. & GUDMUNDSEN, G.I. (1985). Insert earphones for more interaural attenuation. *Hearing Instruments*, **36**, 34–36. [61](#)
- KJAER, M. (1980). Brain stem auditory and visual evoked potentials in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, **62**, 14–19. [3](#), [60](#), [135](#), [161](#), [213](#)
- KLEIN, A.J. & TEAS, D.C. (1978). Acoustically dependent latency shifts of BSER (wave V) in man. *Journal of the Acoustical Society of America*, **63**, 1887–1895. [59](#), [156](#)
- KOLB, D.A. (1984). *Experiential learning: Experience as the source of learning and development*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs (NJ). [126](#)
- KRAUS, N., OZDAMAR, O., HIER, D. & STEIN, L. (1982). Auditory middle latency responses (MLRs) in patients with cortical lesions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **54**, 275–287. [54](#)
- KRAUS, N., IAN SMITH, D., REED, N.L., STEIN, L.K. & CARTEE, C. (1985). Auditory middle latency responses in children: Effects of age and diagnostic category. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials*, **62**, 343–351. [55](#)

REFERENCIAS

- KRAUS, N., MCGEE, T., LITTMAN, T. & NICOL, T. (1992). Reticular formation influences on primary and non-primary auditory pathways as reflected by the middle latency response. *Brain Research*, **587**, 186–194. [52](#), [54](#)
- KURIKI, S., NOGAI, T. & HIRATA, Y. (1995). Cortical sources of middle latency responses of auditory evoked magnetic field. *Hearing Research*, **92**, 47–51. [52](#)
- LACHOWSKA, M., BOHÓRQUEZ, J. & OZDAMAR, O. (2012). Simultaneous acquisition of 80 Hz ASSRs and ABRs from quasi ASSRs for threshold estimation. *Ear and Hearing*, **33**, 660–671. [80](#)
- LASKY, R.E. (1984). A developmental study on the effect of stimulus rate on the auditory evoked brain-stem response. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **59**, 411–419. [161](#), [163](#), [164](#), [186](#), [213](#), [231](#), [246](#), [264](#)
- LASKY, R.E. (1997). Rate and adaptation effects on the auditory evoked brainstem response in human newborns and adults. *Hearing Research*, **111**, 165–176. [3](#), [135](#), [181](#), [199](#), [213](#), [245](#)
- LAVOIE, B.A., MEHTA, R. & THORNTON, A.R.D. (2008). Linear and non-linear changes in the auditory brainstem response of aging humans. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 772–785. [214](#)
- LAVOIE, B.A., BARKS, A. & THORNTON, A.R.D. (2010). Linear and nonlinear temporal interaction components of mid-latency auditory evoked potentials obtained with maximum length sequence stimulation. *Experimental Brain Research*, **202**, 231–237. [78](#), [137](#)
- LEE, Y.S., LUEDERS, H., DINNER, D.S., LESSER, R.P., HAHN, J. & KLEM, G. (1984). Recording of auditory evoked potentials in man using chronic subdural electrodes. *Brain*, **107**, 115–131. [54](#)
- LEMASURIER, M. & GILLESPIE, P.G. (2005). Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron*, **48**, 403–415. [4](#), [212](#)
- LEUNG, S.M., SLAVEN, A., THORNTON, A.R.D. & BRICKLEY, G.J. (1998). The use of high stimulus rate auditory brainstem responses in the estimation

- of hearing threshold. *Hearing Research*, **123**, 201–205. [3](#), [75](#), [78](#), [136](#), [137](#), [163](#), [164](#), [186](#), [214](#), [231](#), [264](#)
- LEV, A. & SOHMER, H. (1972). Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (Electro-Cocleogram). *Archiv für Klinische und Experimentelle Ohren- Nasen- und Kehlkopfheilkunde*, **201**, 79–90. [49](#)
- LIBERMAN, M.C. (1978). Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *Journal of the Acoustical Society of America*, **63**, 442–455. [38](#)
- LIEBENTHAL, E. & PRATT, H. (1997). Evidence for primary auditory cortex involvement in the echo suppression precedence effect: A 3CLT study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **8**, 181–201. [53](#)
- LIÉGEOIS-CHAUVEL, C., MUSOLINO, A., BADIER, J.M., MARQUIS, P. & CHAUVEL, P. (1994). Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: Evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **92**, 204–214. [52](#)
- LIM, D. (1970). Human tympanic membrane: An ultrastructural observation. *Acta Otolaryngologica (Stockh)*, **70**, 176–186. [21](#)
- LINA-GRANADE, G. & COLLET, L. (1995). Effect of interstimulus interval on evoked otoacoustic emissions. *Hearing Research*, **87**, 55–61. [75](#), [213](#)
- LINA-GRANADE, G., COLLET, L., MORGON, A. & SALLE, B. (1993). Maturation and effect of stimulus rate on brainstem auditory evoked potentials. *Brain and Development*, **15**, 263–269. [163](#), [186](#), [231](#), [264](#)
- LUTMAN, M.E. (1993). Reliable identification of click-evoked otoacoustic emissions using signal-processing techniques. *British Journal of Audiology*, **27**, 103–108. [86](#)
- MASAHIRO, K., TOMOAKI, T. & NOBORU, S. (1989). The effects of 30 % nitrous oxide on auditory evoked middle latency responses. *SAAD Digest*, **7**, 206–209. [55](#)

REFERENCIAS

- MASON, S.M., SU, A.P. & HAYES, R.A. (1977). Simple online detector of auditory evoked cortical potentials. *Medical and Biological Engineering and Computing*, **15**, 641–647. [158](#), [284](#)
- MAURIZI, M., OTTAVIANI, F., PALUDETTI, G., ROSIGNOLI, M., ALMADORI, G. & TASSONI, A. (1984). Middle-latency auditory components in response to clicks and low- and middle-frequency tone pips (0.5-1 kHz). *Audiology*, **23**, 569–580. [52](#), [53](#), [54](#)
- McFARLAND, W.H., SIMMONS, F.B. & JONES, F.R. (1980). An automated hearing screening technique for newborns. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, **45**, 495–503. [5](#), [248](#), [250](#), [283](#)
- MCGEE, T., KRAUS, N., LITTMAN, T. & NICOL, T. (1992). Contributions of medial geniculate body subdivisions to the middle latency response. *Hearing Research*, **61**, 147–154. [54](#)
- MCGEE, T., KRAUS, N., KILLION, M., ROSENBERG, R. & KING, C. (1993). Improving the reliability of the auditory middle latency response by monitoring EEG delta activity. *Ear and Hearing*, **14**, 76–84. [53](#)
- MEDDIS, R. (1988). Simulation of auditory-neural transduction: Further studies. *Journal of the Acoustical Society of America*, **83**, 1056–1063. [XLII](#), [39](#)
- MENDEL, M.I. & GOLDSTEIN, R. (1969a). The effects of test conditions on the early components of the averaged electroencephalic response. *Journal of Speech and Hearing Research*, **12**, 344–350. [52](#)
- MENDEL, M.I. & GOLDSTEIN, R. (1969b). Stability of the early components of the averaged electroencephalic response. *Journal of Speech and Hearing Research*, **12**, 351–361. [52](#)
- MENDEL, M.I., HOSICK, E.C., WINDMAN, T.R., DAVIS, H., HIRSH, S.K. & DINGES, D.F. (1975). Audiometric comparison of the middle and late components of the adult auditory evoked potentials awake and asleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **38**, 27–33. [52](#)

- MILLAN, J., OZDAMAR, O. & BOHÓRQUEZ, J. (2006). Acquisition and analysis of high rate deconvolved auditory evoked potentials during sleep. In *28th Annual International Conference of the IEEE, Engineering in Medicine and Biology Society EMBS'06*, 4987–4990, New York (NY). [137](#)
- MOORE, B.C.J., CREEKE, S., GLASBERG, B.R., STONE, M.A. & SEK, A. (2012). A version of the TEN test for use with ER-3A insert earphones. *Ear and Hearing*, **33**, 554–557. [96](#)
- MORALES, J.M., VALDERRAMA, J.T., ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014). Método automático de seguimiento de respuestas evocadas auditivas basado en la parametrización de series de registros. In *6^o Simposio CEA Bioingeniería 2014, Interfaces Mente-computador y Neurotecnologías*, Granada (España). [132](#)
- MØLLER, A.R. (1974). *The acoustic middle ear reflex*. In: *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 5, 519–584. Springer, Berlín (Alemania). [23](#)
- MØLLER, A.R. (1983). Use of pseudorandom noise in studies of frequency selectivity: the periphery of the auditory system. *Biological Cybernetics*, **47**, 95–102. [46](#), [49](#)
- MUNRO, K.J. & AGNEW, N. (1999). A comparison of inter-aural attenuation with the etymotic ER-3A insert earphone and the Telephonics TDH-39 supra-aural earphone. *British Journal of Audiology*, **33**, 259–262. [96](#)
- MUSIEK, F.E. & GEURKINK, N.A. (1981). Auditory brainstem and middle latency evoked response sensitivity near threshold. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, **90**, 236–240. [52](#)
- MUSIEK, F.E., GEURKINK, N.A., WEIDER, D.J. & DONNELLY, K. (1984). Past, present, and future applications of the auditory middle latency response. *Laryngoscope*, **94**, 1545–1553. [52](#)
- OATES, P. & STAPELLS, D.R. (1997). Frequency specificity of the human auditory brainstem and middle latency responses to brief tones. *Journal of the Acoustical Society of America*, **102**, 3609–3619. [54](#)

REFERENCIAS

- OPPENHEIM, A.V. & SCHAFER, R.W. (1999). *Discrete-Time Signal Processing*. Prentice-Hall, Upper Saddle River (NJ). 144
- OSTERHAMMEL, P.A., SHALLOP, J.K. & TERKILDSEN, K. (1985). The effect of sleep on the auditory brainstem response (ABR) and the middle latency response (MLR). *Scandinavian Audiology*, **14**, 47–50. 52, 55
- OZDAMAR, O. & BOHÓRQUEZ, J. (2006). Signal-to-noise ratio and frequency analysis of continuous loop averaging deconvolution (CLAD) of overlapping evoked potentials. *Journal of the Acoustical Society of America*, **119**, 429–438. 4, 76, 79, 80, 94, 137, 214, 245
- OZDAMAR, O. & DALLOS, P. (1976). Input-output functions of cochlear whole nerve action potentials: Interpretation in terms of one population of neurons. *Journal of the Acoustical Society of America*, **59**, 143–147. 46
- OZDAMAR, O. & DELGADO, R.E. (1996). Measurement of signal and noise characteristics in ongoing auditory brainstem response averaging. *Annals of Biomedical Engineering*, **24**, 702–715. 5, 247, 284
- OZDAMAR, O. & KRAUS, N. (1983). Auditory middle-latency responses in humans. *Audiology*, **22**, 34–49. 54
- OZDAMAR, O., KRAUS, N. & CURRY, F. (1982). Auditory brain stem and middle latency responses in a patient with cortical deafness. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **53**, 224–230. 54
- OZDAMAR, O., DELGADO, R.E., EILERS, R.E. & URBANO, R.C. (1994). Automated electrophysiologic hearing testing using a threshold-seeking algorithm. *Journal of the American Academy of Audiology*, **5**, 77–88. 5, 248, 250, 283
- OZDAMAR, O., DELGADO, R.E., YAVUZ, E., THOMBRE, K. & ACIKGOZ, N. (2003a). Deconvolution of auditory evoked potentials obtained at high stimulus rates. In *Proceedings of the First International IEEE EMBS Conference Neural Engineering*, 285–288, Capri (Italia). 4, 137

- OZDAMAR, O., DELGADO, R.E., YAVUZ, E., THOMBRE, K. & ANDERSON, M. (2003b). Acquisition of ABRs at very high stimulation rate using CLAD (continuous loop algorithm deconvolution). In *Association for Research in Otolaryngology*, vol. 40, 44. [4](#), [137](#)
- OZDAMAR, O., BOHÓRQUEZ, J. & RAY, S.S. (2007). Pb(P1) resonance at 40 Hz: Effects of high stimulus rate on auditory middle latency responses (MLRs) explored using deconvolution. *Clinical Neurophysiology*, **118**, 1261–1273. [80](#), [186](#)
- PARKER, D.J. & THORNTON, A.R.D. (1978). The validity of the derived cochlear nerve and brainstem evoked responses of the human auditory system. *Scandinavian Audiology*, **7**, 45–52. [46](#)
- PASTOR, M.A., ARTIEDA, J., ARBIZU, J., MARTI-CLIMENT, J.M., PAÑUELAS, I. & MASDEU, J.C. (2002). Activation of human cerebral and cerebellar cortex by auditory stimulation at 40 Hz. *Journal of Neuroscience*, **22**, 10501–10506. [144](#), [170](#)
- PELIZZONE, M., HARI, R., MAKELA, J.P., HUTTUNEN, J., AHLFORS, S. & HAMALAINEN, M. (1987). Cortical origin of middle-latency auditory evoked responses in man. *Neuroscience Letters*, **82**, 303–307. [52](#), [54](#)
- PETERS, J. (1986). An automated infant screener using advanced evoked response technology. *The Hearing Journal*, **39**, 25–30. [281](#), [284](#)
- PETOE, M.A., BRADLEY, A.P. & WILSON, W.J. (2010). Spectral and synchrony differences in auditory brainstem responses evoked by chirps of varying durations. *Journal of the Acoustical Society of America*, **128**, 1896–1907. [264](#)
- PICKLES, J.O. (1992). *An introduction to the Physiology of Hearing*. Academic Press, Londres (Reino Unido). [XLII](#), [33](#), [34](#), [46](#)
- PICKLES, J.O., COMIS, S.D. & OSBORNE, M.P. (1984). Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hearing Research*, **15**, 103–112. [31](#)

REFERENCIAS

- PICTON, T.W., HILLYARD, S.A., KRAUSZ, H.I. & GALAMBOS, R. (1974). Human auditory evoked potentials: I. Evaluation of the components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **36**, 179–190. [54](#)
- PICTON, T.W., STAPPELLS, D.R. & CAMPBELL, K.B. (1981). Auditory evoked potentials from the human cochlea and brainstem. *The Journal of Otolaryngology*, **10**, 1–41. [255](#)
- PICTON, T.W., LINDEN, R.D., HAMEL, G. & MARU, J.T. (1983). Aspects of averaging. *Seminars in Hearing*, **4**, 327–340. [71](#)
- PICTON, T.W., CHAMPAGNE, S.C. & KELLET, A.J.C. (1992). Human auditory evoked potentials recorded using maximum length sequences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **84**, 90–100. [144](#), [171](#)
- PICTON, T.W., KELLETT, A.J., VEZSENYI, M. & RABINOVITCH, D.E. (1993). Otoacoustic emissions recorded at rapid stimulus rates. *Ear and Hearing*, **14**, 299–314. [4](#), [75](#), [213](#)
- PLOURDE, G. & VILLEMURE, C. (1996). Comparison of the effects of enflurane/N₂O on the 40-Hz auditory steady-state response versus the auditory middle-latency response. *Anesthesia and Analgesia*, **82**, 75–83. [55](#)
- PODOSHIN, L., BEN-DAVID, Y., PRATT, H., FRADIS, M. & FEIGLIN, H. (1986). Noninvasive recordings of cochlear evoked potentials in Meniere's disease. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, **112**, 827–829. [2](#)
- POLYAKOV, A. & PRATT, H. (2003). The cumulative effect of high click rate on monaural and binaural processing in the human auditory brainstem. *Clinical Neurophysiology*, **114**, 366–375. [213](#), [245](#)
- POOL, K.D. & FINITZO, T. (1989). Evaluation of a computer-automated program for clinical assessment of the auditory brain stem response. *Ear and Hearing*, **10**, 304–310. [5](#), [248](#), [250](#), [283](#)
- PRATT, H. (2007). *Middle latency responses*. In: *Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application*, 463–481. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD). [2](#), [144](#), [171](#), [172](#)

- PRATT, H. (2011). *Sensory ERP components. In: Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*, 1–35. Oxford University Press, New York (NY). [2](#)
- PRATT, H. & SOHMER, H. (1976). Intensity and rate functions of cochlear and brainstem evoked responses to click stimuli in man. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **212**, 85–92. [165](#), [187](#), [231](#), [264](#)
- PRATT, H., MITTELMAN, M., BLEICH, N. & LAUFER, I. (2004). Auditory middle-latency components to fusion of speech elements forming an auditory object. *Clinical Neurophysiology*, **115**, 1083–1089. [53](#)
- PRESACCO, A., BOHÓRQUEZ, J., YAVUZ, E. & OZDAMAR, O. (2010). Auditory steady-state responses to 40-Hz click trains: Relationship to middle latency, gamma band and beta band responses studied with deconvolution. *Clinical Neurophysiology*, **121**, 1540–1550. [4](#)
- PROSSER, S. & ARSLAN, E. (1985). Does general anaesthesia affect the child’s auditory middle latency response (MLR)? *Scandinavian Audiology*, **14**, 105–107. [55](#)
- RANCE, G. & RICKARDS, F. (2002). Prediction of hearing threshold in infants using auditory steady-state evoked potentials. *Journal of the American Academy of Audiology*, **13**, 236–245. [53](#)
- RANCE, G., RICKARDS, F.W., COHEN, L.T., DE VIDI, S. & CLARK, G.M. (1995). The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear and Hearing*, **16**, 499–507. [53](#)
- RANKIN, C.H., ABRAMS, T., BARRY, R.J., BHATNAGAR, S., CLAYTON, D.F., COLOMBO, J., COPPOLA, G., GEYER, M.A., GLANZMAN, D.L., MARSLAND, S., MCSWEENEY, F.K., WILSON, D.A., WU, C.F. & THOMPSON, R.F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, **92**, 135–138. [246](#)

REFERENCIAS

- REID, A. & THORNTON, A.R.D. (1983). The effects of contralateral masking upon brainstem electric responses. *British Journal of Audiology*, **17**, 155–162. [95](#)
- RICHTER, U. & FEDTKE, T. (2005). Reference zero for the calibration of audiometric equipment using ‘clicks’ as test signals. *International Journal of Audiology*, **44**, 478–487. [95](#)
- ROGERS, S.H., EDWARDS, D.A., HENDERSON-SMART, D.J. & PETTIGREW, A.G. (1989). Middle latency auditory evoked responses in normal term infants: A longitudinal study. *Neuropediatrics*, **20**, 59–63. [54](#)
- ROSENHAMER, H.J., LINDSTROM, B. & LUNDBORG, T. (1978). On the use of click-evoked electric brainstem responses in audiological diagnosis. *Scandinavian Audiology*, **7**, 193–205. [117](#)
- ROTTEVEEL, J.J., STEGEMAN, D.F., DE GRAAF, R., COLON, E.J. & VISCO, Y.M. (1987). The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term: III. The middle latency auditory evoked response (MLR). *Hearing Research*, **27**, 245–256. [54](#)
- RUDELL, A. (1987). A fiber tract model of auditory brain-stem responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **67**, 53–62. [144](#), [170](#)
- RUGGERO, M.A. (1992). Response to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. *Current Opinion in Neurobiology*, **2**, 449–456. [49](#)
- RUIZ, J. (2002). *Potenciales del tronco cerebral evocados mediante estimulación eléctrica en pacientes con implante coclear*. Ph.D. thesis, Departamento de Cirugía y sus Especialidades. Universidad de Granada. Granada (España). [2](#)
- SAINZ, M., MARTINEZ, F., CIGES, M., DE CARLOS, R. & DE LA CRUZ, T. (1987). Brainstem and middle latency auditory evoked responses in rabbits with halothane anaesthesia. *Acta Otolaryngologica*, **103**, 613–619. [52](#)
- SCHERG, M. (1982). Distortion of the middle latency auditory response produced by analog filtering. *Scandinavian Audiology*, **11**, 57–60. [52](#), [53](#)

- SCHERG, M. & VOLK, S.A. (1983). Frequency specificity of simultaneously recorded early and middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **56**, 443–452. [52](#), [54](#)
- SCHERG, M. & VON CRAMON, D. (1986). Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **65**, 344–360. [54](#)
- SCHIMMEL, H., RAPIN, I. & COHEN, M.M. (1974). Improving evoked response audiometry with special reference to the use of machine scoring. *Audiology*, **13**, 33–65. [158](#)
- SCHNEIDER, P., SCHERG, M., DOSCH, H.G., SPECHT, H.J., GUTSCHALK, A. & RUPP, A. (2002). Morphology of Heschl’s gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, **5**, 688–694. [53](#)
- SCHWABER, M.K. & HALL III, J.W. (1990). A simplified technique for transtympanic electrocochleography. *American Journal of Otology*, **11**, 260–265. [46](#)
- SEJDIC, E. & LIPSITZ, L.A. (2013). Necessity of noise in physiology and medicine. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **111**, 459–470. [247](#)
- SELLICK, P.M. & RUSSELL, I.J. (1980). The responses of inner hair cells to basilar membrane velocity during low frequency auditory stimulation in the guinea pig cochlea. *Hearing Research*, **2**, 439–445. [44](#)
- SHALLOP, J.K., BEITER, A.L., GOIN, D.W. & MISCHKE, R.E. (1990). Electrically evoked auditory brain stem responses (EABR) and middle latency responses (EMLR) obtained from patients with the nucleus multichannel cochlear implant. *Ear and Hearing*, **11**, 5–15. [52](#)
- SMITH, C.A. (1978). *Structure of the cochlear duct*. In: *Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System*, 3–19. Academic Press, New York (NY). [24](#)
- SMITH, D.I. & KRAUS, N. (1987). Effects of chloral hydrate, pentobarbital, ketamine, and curare on the auditory middle latency response. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, **8**, 241–248. [52](#), [55](#)

REFERENCIAS

- SMITH, D.I. & KRAUS, N. (1988). Intracranial and extracranial recordings of the auditory middle latency response. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials*, **71**, 296–303. [52](#)
- SOHMER, H. & FERINMESSER, M. (1967). Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, **76**, 427–435. [47](#), [48](#)
- SOHMER, H., KINARTI, R. & GAFNI, M. (1980). The source along the basilar membrane of the cochlear microphonic potential recorded by surface electrodes in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **49**, 506–514. [44](#)
- SORENSEN, H. (1959). Auditory adaptation in nerve action potentials, recorded from the cochlea in guinea pigs. *Acta Oto-Laryngologica*, **50**, 438–450. [211](#)
- SPARACINO, G., MILANI, S., ARSLAN, E. & COBELLI, C. (2002). A Bayesian approach to estimate evoked potentials. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **68**, 233–248. [5](#), [247](#)
- SPOENDILIN, H. (1978). *The afferent innervation of the cochlea. In: Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System*, 21–39. Academic Press, New York (NY). [32](#)
- STAPPELLS, D.R., PICTON, T.W. & SMITH, A.D. (1982). Normal hearing thresholds for clicks. *Journal of the Acoustical Society of America*, **72**, 74–79. [59](#), [156](#)
- STARR, A. & ACHOR, L.J. (1975). Auditory brainstem responses in neurological diseases. *Archives of Neurology*, **32**, 761–768. [47](#), [117](#)
- STAUFFER, E.A., SCARBOROUGH, J.D., HIRONO, M., MILLER, E.D., SHAH, K., MERCER, J.A., HOLT, J.R. & GILLESPIE, P.G. (2005). Fast adaptation in vestibular hair cells requires Myosin-1c activity. *Neuron*, **47**, 541–553. [4](#), [212](#)
- STEEL, K.P. (1983). The tectorial membrane of mammals. *Hearing Research*, **9**, 327–359. [32](#)

- STOCKARD, J.E., STOCKARD, J.J., WESTMORELAND, B.F. & CORFITS, J.L. (1979). Brainstem auditory evoked responses: Normal variation as a function of stimulus and subject characteristics. *Archives of Neurology*, **36**, 823–831. [117](#)
- STOCKARD, J.J., STOCKARD, J.E. & SHARBROUGH, F.W. (1977). Detection and localization of occult lesions with brainstem auditory responses. *Mayo Clinic Proceedings*, **52**, 761–769. [5](#), [212](#)
- STOCKARD, J.J., STOCKARD, J.E. & SHARBROUGH, F.W. (1978). Nonpathologic factors influencing brainstem auditory evoked potentials. *The American Journal of EEG technology*, **18**, 177–209. [3](#), [136](#)
- STONE, J.L., CALDERON-ARNULPHI, M., WATSON, K.S., PATEL, K., MANDER, N.S., SUSS, N., FINO, J. & HUGHES, J.R. (2009). Brainstem auditory evoked potentials - A review and modified studies in healthy subjects. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **26**, 167–175. [163](#), [186](#), [255](#)
- STÜRZEBECKER, E. & CEBULLA, M. (1997). Objective detection of auditory evoked potentials. Comparison of several statistical tests in the frequency domain on the basis of near-threshold ABR data. *Scandinavian Audiology*, **26**, 7–14. [248](#)
- STÜRZEBECKER, E., CEBULLA, M. & WERNECKE, K.D. (2001). Objective detection of transiently evoked otoacoustic emissions. *Scandinavian Audiology*, **30**, 78–88. [88](#)
- SUNDARAMOORTHY, V., PONT, M.J., DEGG, C. & COOK, J.A. (2000). A computerized database of ‘normal’ auditory brainstem responses. *British Journal of Audiology*, **34**, 197–201. [248](#)
- SUZUKI, T. & HIRABAYASHI, M. (1987). Age-related morphological changes in auditory middle-latency response. *Audiology*, **26**, 312–320. [52](#), [54](#)
- SUZUKI, T., HIRABAYASHI, M. & KOBAYASHI, K. (1983). Auditory middle responses in young children. *British Journal of Audiology*, **17**, 5–9. [54](#)

REFERENCIAS

- TACIKOWSKA, G., KOCHANEK, K., SKARZYNSKI, H. & PILKA, A. (1999). Rate-dependent latency shift of wave V of auditory brainstem responses recorded using MLS in normal and cochlear-impaired subjects. In *XVI International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG) Symposium*, vol. 30, Tromsø (Noruega). 75
- TANAKA, H., KOMATSUZAKI, A. & HENTONA, H. (1996). Usefulness of auditory brainstem responses at high stimulus rates in the diagnosis of acoustic neuroma. *ORL Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its related specialties*, **58**, 224–228. 75
- TASAKI, I. (1954). Nerve impulses in individual auditory nerve fibres of guinea pig. *Journal of Comparative Neurophysiology*, **17**, 97–122. 61
- TASAKI, I., DAVIS, H. & ELDREDGE, D.H. (1954). Exploration of cochlear potentials in the guinea pig with a microelectrode. *Journal of the Acoustical Society of America*, **26**, 765–773. 37
- TATSUMI, K., HIRAI, K., FURUYA, H. & OKUDA, T. (1995). Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum. *Anesthesia and Analgesia*, **80**, 940–943. 55
- TEMCHIN, A.N., RICH, N.C. & RUGGERO, M.A. (2008). Threshold tuning curves of chinchilla auditory-nerve fibers. I. Dependence on characteristic frequency and relation to the magnitudes of cochlear vibrations. *Journal of Neurophysiology*, **100**, 2889–2898. XLII, 40
- THOMPSON, R.F. (2009). Habituation: A history. *Neurobiology of Learning and Memory*, **92**, 127–134. 246
- THOMPSON, R.F. & SPENCER, W.A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, **73**, 16–43. 246
- THORNTON, A.R.D. (1993). High rate otoacoustic emissions. *Journal of the Acoustical Society of America*, **94**, 132–136. 137

- THORNTON, A.R.D. (2007). *Instrumentation and recording parameters*. In: *Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application*, 463–481. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD). [65](#), [66](#), [67](#), [68](#), [219](#)
- THORNTON, A.R.D. & COLEMAN, M.J. (1975). The adaptation of cochlear and brainstem auditory evoked potentials in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **39**, 399–406. [5](#), [211](#), [213](#), [245](#), [257](#)
- THORNTON, A.R.D. & SLAVEN, A. (1993). Auditory brainstem responses recorded at fast stimulation rates using maximum length sequences. *British Journal of Audiology*, **27**, 205–210. [3](#), [4](#), [75](#), [78](#), [136](#), [164](#), [192](#), [213](#), [214](#)
- THORNTON, A.R.D., LINETON, B., BAKER, V.J. & SLAVEN, A. (2006). Non-linear properties of otoacoustic emissions in normal and impaired hearing. *Hearing Research*, **219**, 56–65. [3](#), [136](#)
- TONNDORF, J. (1960). Dimensional analysis of cochlear models. *Journal of the Acoustical Society of America*, **32**, 493–497. [27](#)
- TUCKER, D.A. & RUTH, R.A. (1996). Effects of age, signal level, and signal rate on the auditory middle latency response. *Journal of the American Academy of Audiology*, **7**, 83–91. [54](#)
- VALDERRAMA, J.T., ALVAREZ, A., I. DE LA TORRE, , SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2011). Educational approach of a BAER recording system based on experiential learning. *Technics Technology Education Management*, **6**, 876–889. [91](#), [133](#)
- VALDERRAMA, J.T., ALVAREZ, A., I. DE LA TORRE, , SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2012a). Recording of auditory brainstem response at high stimulation rates using randomized stimulation and averaging. *Journal of the Acoustical Society of America*, **132**, 3856–3865. [94](#), [132](#), [138](#), [139](#), [213](#), [214](#), [219](#), [231](#), [246](#), [255](#)
- VALDERRAMA, J.T., ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2012b). A preliminary study of the short-term and long-term neural adaptation of the auditory brainstem response by the use of random-

REFERENCIAS

- mized stimulation. In *Adult Hearing Screening (AHS)*, Cernobbio (Lago Como, Italia). [132](#), [215](#)
- VALDERRAMA, J.T., ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2012c). Reducing recording time of brainstem auditory evoked responses by the use of randomized stimulation. In *Newborn Hearing Screening (NHS)*, Cernobbio (Lago Como, Italia). [132](#), [139](#)
- VALDERRAMA, J.T., ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2013a). A portable, modular, and low cost auditory brainstem response recording system including an algorithm for automatic identification of responses suitable for hearing screening. In *IEEE/EMBS Special Topic Conference on Point-of-Care Healthcare Technologies (PoCHT)*, 180–183, Bangalore (India). [91](#), [132](#), [249](#)
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2013b). Deconvolution of overlapping responses and frequency domain-based artifact rejection methods using randomized stimulation. In *XXIIIrd International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG) Symposium*, 57, Nueva Orleans (LA). [132](#)
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., THORNTON, A.R.D., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2013c). Auditory middle latency responses recorded at high stimulation rates using randomized stimulation and averaging. In *XXIIIrd International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG) Symposium*, 56, Nueva Orleans (LA). [132](#), [139](#)
- VALDERRAMA, J.T., MORALES, J.M., ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2013d). Automatic quality assessment and response detection of auditory evoked potentials based on response tracking. In *XXIIIrd International Evoked Response Audiometry Study Group (IERASG) Symposium*, 55, Nueva Orleans (LA). [132](#)
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., KAF, W., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014a). A more efficient use of the recording time with randomized stimulation and averaging (RSA) in hearing screening

- applications. In *9th International Conference of the Saudi Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, Riyadh (Reino de Arabia Saudí). 132, 139
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014b). A flexible and inexpensive high-performance auditory evoked response recording system appropriate for research purposes. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, **In press**, DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/bmt-2014-0034>. 91, 133
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., THORNTON, A.R.D., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014c). Auditory brainstem and middle latency responses recorded at fast rates with randomized stimulation. *Journal of the Acoustical Society of America*, **Under review**. 132, 139
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., THORNTON, A.R.D., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014d). Automatic quality assessment and peak identification of auditory brainstem responses with fitted parametric peaks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **114**, 262–275. 132, 249
- VALDERRAMA, J.T., DE LA TORRE, A., ALVAREZ, I., SEGURA, J.C., THORNTON, A.R.D., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014e). A study of adaptation mechanisms based on ABR recorded at high stimulation rate. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 805–813. 116, 132, 136, 181, 199, 215, 257
- VALDERRAMA, J.T., FRANCO, M., ALVAREZ, I., DE LA TORRE, A., SEGURA, J.C., SAINZ, M. & VARGAS, J.L. (2014f). Registro de potenciales evocados auditivos mediante una arquitectura modular apropiada para propósitos de investigación. In *6^o Simposio CEA Bioingeniería 2014, Interfaces Mente-computador y Neurotecnologías*, Granada (España). 91, 133
- VANNIER, E., ADAM, O., KARASINSKI, P., OHRESSER, M. & MOTSCH, J.F. (2001). Computer-assisted ABR interpretation using the automatic construction of the latency-intensity curve. *Audiology*, **40**, 191–201. 248

REFERENCIAS

- VANNIER, E., ADAM, O. & MOTSCH, J. (2002). Objective detection of brainstem auditory evoked potentials with a priori information from higher presentation levels. *Artificial Intelligence in Medicine*, **25**, 283–301. [248](#), [250](#), [282](#)
- VON BÉKÈSY, G. (1960). *Experiments in Hearing*. McGraw-Hill, New York (NY). [20](#), [46](#)
- WANG, T., OZDAMAR, O., BOHÓRQUEZ, J., SHEN, Q. & CHEOUR, M. (2006). Wiener filter deconvolution of overlapping evoked potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, **158**, 260–270. [80](#), [137](#)
- WANG, T., HUANG, J.H., LIN, L. & ZHANG, C.A. (2013). Continuous- and discrete-time stimulus sequences for high stimulus rate paradigm in evoked potential studies. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, article ID 396034. [4](#)
- WANGEMANN, P. (2002). K⁺ cycling and the endocochlear potential. *Hearing Research*, **165**, 1–9. [20](#), [35](#)
- WEBER, B.A. & FLETCHER, G.L. (1980). A computerized scoring procedure for auditory brainstem response audiometry. *Ear and Hearing*, **1**, 233–236. [5](#), [158](#), [248](#), [267](#), [282](#)
- WESTERMAN, L. (1985). *Adaptation and Recovery of Auditory-Nerve Responses*. Ph.D. thesis, Syracuse University. Syracuse (NY). [XLII](#), [39](#)
- WESTERMAN, L.A. & SMITH, R.L. (1984). Rapid and short-term adaptation in auditory nerve responses. *Hearing Research*, **15**, 249–260. [212](#), [244](#), [245](#)
- WEVER, E.G. & BRAY, C.W. (1930a). Action currents in the auditory nerve in response to acoustical stimulation. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 16, 344–350, Washington (DC). [37](#)
- WEVER, E.G. & BRAY, C.W. (1930b). Auditory nerve impulses. *Science*, **71**, 215. [42](#)

- WHITFIELD, I.C. & ROSS, H.F. (1965). Cochlear-microphonics and summing potentials and the outputs of individual hair-cell generators. *Journal of the Acoustical Society of America*, **38**, 126–131. [44](#)
- WIDJAJA, J. & SURIPON, U. (2013). Retinal blood vessel detection using wavelet-matched filter. *Optical Engineering*, **52**, 037204. [281](#)
- WONG, P.K.H. & BICKFORD, R.G. (1980). Brain stem auditory evoked potentials: the use of noise estimate. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **50**, 25–34. [92](#), [94](#), [98](#)
- WOO, J., MILLER, C.A. & ABBAS, P.J. (2009). Simulation of the electrically stimulated cochlear neuron: Modeling adaptation to trains of electric pulses. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **56**, 1348–1359. [211](#)
- WOODS, D.L. & CLAYWORTH, C.C. (1986). Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **65**, 297–303. [52](#), [53](#), [54](#)
- WOODS, D.L., CLAYWORTH, C.C., KNIGHT, R.T., SIMPSON, G.V. & NAESE, M.A. (1987). Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials*, **68**, 132–148. [52](#)
- WOODS, D.R., FELDER, R.M., RUGARCIA, A. & STICE, J.E. (2000). The future of engineering education. III. Developing critical skills. *Chemical Engineering Education*, **34**, 108–117. [126](#)
- WUYTS, F.L., VAN DE HEYNING, P.H., VAN SPAENDONCK, M., VAN DER STAPPEN, A., D’HAESE, P., ERRE, J.P., CHARLET DE SAUVAGE, R. & ARAN, J.M. (2001). Rate influences on tone burst summing potential amplitude in electrocochleography: clinical and experimental data. *Hearing Research*, **152**, 1–9. [44](#)
- YAGI, T. & KAGA, K. (1979). The effect of the click repetition rate on the latency of the auditory evoked brain stem response and its clinical use for a

REFERENCIAS

- neurological diagnosis. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **222**, 91–96. [3](#), [5](#), [136](#), [163](#), [165](#), [187](#), [212](#), [213](#), [231](#), [264](#)
- YATES, G.K. & ROBERTSON, B.M., D. JOHNSTONE (1985). Very rapid adaptation in the guinea pig auditory nerve. *Hearing Research*, **17**, 1–12. [4](#), [212](#), [244](#)
- YOSHIE, N. (1976). *Electrocochleographic study of Ménière's disease: Pathological pattern of the cochlear nerve compound action potential in man*. In: *Electrocochleography*, 151–168. University Park Press, Baltimore (MD). [45](#)
- YOSHIURA, T., UENO, S., IRAMINA, K. & MASUDA, K. (1995). Source localization of middle latency auditory evoked magnetic fields. *Brain Research*, **703**, 139–144. [52](#), [54](#)
- YOUNG, E. & SACHS, M.B. (1973). Recovery from sound exposure in auditory-nerve fibers. *Journal of the Acoustical Society of America*, **54**, 1535–1543. [212](#)
- YVERT, B., CROUZEIX, A., BERTRAND, O., SEITHER-PREISLER, A. & PANTEV, C. (2001). Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cerebral Cortex*, **11**, 411–423. [52](#)
- ZATORRE, R.J., BELIN, P. & PENHUNE, V.B. (2002). Structure and function of auditory cortex: Music and speech. *Trends in Cognitive Sciences*, **6**, 37–46. [53](#)
- ZHANG, F., MILLER, C., ROBINSON, P., B.K. ABBAS & HU, N. (2007). Changes across time in spike rate and spike amplitude of auditory nerve fibers stimulated by electric pulse trains. *JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, **8**, 356–372. [4](#), [212](#), [213](#)
- ZOLLNER, C., KARNAHL, T. & STANGE, G. (1976). Input-output function and adaptation behaviors of the five early potentials registered with the earlobe-vertex pick-up. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **212**, 23–33. [3](#), [60](#), [135](#)
- ZWISLOCKI, J.J. (1975). Phase opposition between inner and outer hair cells and auditory sound analysis. *Audiology*, **14**, 443–455. [46](#), [61](#)

Apéndice A

Rutinas software

A.1. Ejemplo de rutina software que implementa el proceso de registro de señales ABR y MLR mediante el método de estimulación convencional

```
1  %% MATLAB routine to stimulate & process AER
2  clear,clc,close all,
3
4  %% PARAMETERS INITIALIZATION
5  fs = 25e3; % Sampling rate
6  Name_File = 'EEG.Example'; % Name of the file
7  ER = 1; % Evoked response: ER=0 for ABR, ER=1 for MLR
8  if(ER)
9      window = 12e-3; % Time window of 12 ms for ABR
10     Low_freq = 100; % Low-pass frequency for digital filter
11     High_freq = 3000; % High-pass frequency for digital filter
12     Phase_delay = 15; % Phase distortion compensation (560 us)
13 else
14     window = 100e-3; % Time window of 100 ms for MLR
15     Low_freq = 10; % Low-pass frequency for digital filter
```

A. RUTINAS SOFTWARE

```
16     High_freq = 3000;           % High-pass frequency for digital filter
17     Phase_delay = 3;           % Phase distortion compensation (80 us)
18 end
19 AER = zeros(window*fs,1);      % AER initialization
20 ISI = 0.030;                   % Interstimulus interval of the sequence in ms
21 N_Sweeps = 2000;               % Number of recorded sweeps
22 Click_Duration = 120e-6;      % Duration of the click in s
23 Ga = 1250;                     % Gain of the amplifier (calib)
24 Gs = 1.0461;                   % Gain of the AD/DA soundcard (calib)
25 Filter_Order = 4;              % Order of the digital filters
26 V_ref = 9.8465e-5;             % Absolute intensity level for 0 dBnHL (calib)
27 I = 70;                        % Intensity level in dBnHL
28 clear('ER window')
29
30 %% STIMULATION SIGNAL GENERATION
31 x(1:Click_Duration*fs,1) = 1;   % Stimulation pattern of the click
32 h(1:ISI*fs:N_Sweeps*ISI*fs) = 1; % h=1 -> start of the stimuli
33 Seq = conv(x,h);                 % Signal sequence generation
34 % Channel 1 - Stimulation signal. Channel 2 - Synchronization signal
35 Seq(:,2) = Seq(:,1);             % 2-channels sequence
36 t_blocking = floor(length(Seq)/fs); % Recording test time
37 Seq(:,1) = Seq(:,1)*V_ref*10^(I/20); % Seq - intensity level calibrated
38 clear('Click_Duration','N_Sweeps ISI','x','h','V_ref','I')
39
40 %% STIMULATION & RECORDING
41 x = audioplayer(Seq,fs,16);
42 play(x);
43 sound(Seq,fs,16);
44 recorder = audiorecorder(fs,16,2);
45 recordblocking(recorder,t_blocking);
46 y = getaudiodata(recorder);
47 clear('t_blocking','Seq x','recorder')
48
49 %% SCALING
50 EEG = y(:,1)-mean(y(:,1));       % Remove the offset of the input signal
51 EEG = EEG/Ga/Gs*1e6;             % EEG calibrated in microvolts
52 Sinc = y(:,2)-mean(y(:,2));     % Remove the offset of the input signal
53 clear('y','Ga','Gs')
```

```

54
55 %% AER ENHANCEMENT
56 [b a] = butter(Filter_Order,[Low_freq High_freq]*2/fs,'bandpass');
57 Resp = filter(b,a,EEG); % EEG after digital filtering
58 clear('a','b','Filter_Order','Low_freq','High_freq')
59
60 %% SYNCHRONIZATION
61 % Sinc is replaced with samples of amplitude over the 70% of the maximum
62 Sinc = find(Sinc>0.7*max(Sinc));
63 % Only the first sample is relevant. The following 10 samples are removed.
64 m(1) = Sinc(1); % m(j) - Synchronization samples
65 j = 1;
66 for i=2:size(Sinc,1)-10
67     if((Sinc(i)-m(j))>10)
68         j = j+1;
69         m(j) = Sinc(i);
70     end
71 end
72 NN = length(m); % NN is the number of recorded sweeps
73 clear('Sinc','i','j')
74
75 %% AER CALCULATION
76 for i=1:NN
77     AER = AER + Resp(m(i):m(i)+length(AER)-1)/NN; % Sweeps averaging
78 end
79 AER = AER(Phase_delay:length(AER)); % Phase distortion compensation
80 clear('i')
81
82 %% STORAGE
83 save(Name_File,'AER','EEG','m','NN','fs');
84 fprintf('Data in <%s.mat>\n',Name_File);

```

A.2. Ejemplo de rutina software que implementa la generación de secuencias basadas en estimulación aleatorizada utilizando una distribución uniforme de probabilidad

```
1 function [s] = Seq.Gen(ISI_min, ISI_max, K)
2 % Input parameters:  ISI_min (Minimum ISI in seconds)
3 %                   ISI_max (Maximum ISI in seconds)
4 %                   K (Number of stimuli)
5 % Output parameters: s (Stimulation sequence)
6
7 % Initialization
8 fs = 25e3;           % Sampling frequency (25 kHz)
9
10 % Determination of the maximum ISI along the stimulation sequence
11 ISI_max = ISI_max - ISI_min;
12
13 % Generation of the randomized ISI for each stimulus 'k'
14 ISI_stimuli = floor(ISI_min*fs) + randi(ceil(ISI_max*fs), [K, 1]);
15
16 % Determination of the samples of s(n) with starting stimuli: m(k)
17 m = cumsum(ISI_stimuli);
18
19 % Generation of the stimulation sequence: s(n)
20 s(m) = 1;
```

A.3. Ejemplo de rutina software que implementa el método RSA

```
1 function [AEP] = RSA(y,s,B.bfr,B.aft,J)
2 % Input parameters: y (Recorded EEG)
3 %                   s (Synchronization signal)
4 %                   B.bfr (Seconds of blanking before each stimulus)
5 %                   B.aft (Seconds of blanking after each stimulus)
6 %                   J (Length of the averaging window in seconds)
7 % Output parameters: AEP (Auditory evoked potential)
8
9 % Initialization
10 fs = 25e3; % Sampling frequency (25 kHz)
11 J = floor(J*fs); % Averaging window in samples
12 m = find(s); % Samples of s(n) with starting stimuli
13 K = length(m); % Number of stimuli
14 AEP = zeros(1,J); % AEP initialization
15
16 % Digital blanking
17 for k=1:K
18     y(m(k)-ceil(B.bfr*fs):m(k)+ceil(B.aft*fs)-1) = 0;
19 end
20
21 % Generation of a matrix of 'K' sweeps of length 'J'
22 M = zeros(K,J);
23 for k=1:K
24     M(k,:) = y(m(k):m(k)+J-1);
25 end
26
27 % Selective averaging (samples of value 0 are excluded from processing)
28 for j=ceil(B.aft*fs)+1:J
29     AEP(1,j) = mean(nonzeros(M(:,j))); % AEP estimated by the RSA method
30 end
```


A.4. Ejemplo de rutina software que implementa el método I-RSA

```
1 function [AEP] = I_RSA(y,s,I,J,alpha)
2 % Input parameters: y (Recorded EEG)
3 %                   s (Synchronization signal)
4 %                   I (Number of iterations)
5 %                   J (Length of the averaging window in seconds)
6 %                   alpha (Correction factor)
7 % Output parameters: AEP (Auditory evoked potential)
8
9 % Initialization
10 fs = 25e3; % Sampling frequency (25 kHz)
11 J = floor(J*fs); % Averaging window in samples
12 m = find(s); % Samples of s(n) with starting stimuli
13 K = length(m); % Number of stimuli
14 h_i = zeros(J,1); % Estimated AEP initialization (h0=0)
15
16 % Iterations
17 for i=1:I
18     % EEG with overlapping responses subtracted (sigma)
19     h_preceding = h_i;
20     overlapping_responses = conv(h_preceding,s);
21     r = y - overlapping_responses(1:length(y));
22
23     % AEP estimation for the iteration 'i' (h_i)
24     R = zeros(J,1);
25     for k=1:K
26         R = R + r(m(k):m(k)+J-1,1)/K;
27     end
28     h_i = h_preceding + alpha*R;
29     h_i = h_i - mean(h_i);
30 end
31 AEP = h_i; % AEP estimated by the I-RSA method
```

A.5. Ejemplo de rutina software que implementa el método FPP

```
1 function [x,L0,W0,A0,SNR] = FPP(Linit,ABR,fs)
2 % Input parameters: Linit (Latency used for initialization in ms)
3 %                   y (ABR signal used for test)
4 %                   fs (sampling frequency in Hz)
5 % Output parameters: x (Peak fitted to the ABR signal)
6 %                   L0 (Latency of the fitted peak in ms)
7 %                   W0 (Width of the fitted peak in ms)
8 %                   A0 (Amplitude of the fitted peak in uV)
9 %                   SNR (Quality evaluation provided by FPP)
10
11 % Initialization
12 t = (0:length(y)-1)/fs*1e3;      % Time axis in ms
13 W_test = 0.1:0.01:1;             % Axis of evaluated widths in ms
14 Ainit = 1;                       % Amplitude used for initialization in uV
15 maxlag = ceil(1.5e-3*fs);        % Maximum time displacement allowed = 3 ms
16 Int_time = 1;                    % Time interval of 2 ms around the latency
17 PN_i = 1e10;                     % Power of noise parameter initialization
18
19 % 1 Dimensional search on the width parameter
20 for i=1:length(W_test)
21     % Step 1 - Peak initialization
22     x_test = Peak_Generation(Linit,W_test(i),Ainit,fs,y);
23
24     % Step 2 - Search of the optimal latency for the analyzed width
25     Interval = t>Linit-Int_time & t<Linit+Int_time;
26     [Corr,lag] = xcorr(y(Interval),x_test(Interval),maxlag,'coeff');
27     [~,idx] = max(Corr);
28     lag_max = lag(idx)/fs*1e3;    % Time displacement in ms of L for best fit
29     L0 = Linit+lag_max;           % Best latency (L0) of the peak for W_test
30     x_test = Peak_Generation(L0,W_test(i),Ainit,fs,y);    % Updated peak
31
32     % Step 3 - Search of the optimal amplitude for the analyzed width
```

A. RUTINAS SOFTWARE

```
33 Interval = t>L0-Int_time & t<L0+Int_time;
34 A0 = dot(y(Interval),x_test(Interval))/...           % Optimal amplitude
35     dot(x_test(Interval),x_test(Interval));
36 x_test = Peak_Generation(L0,W_test(i),A0,fs,y);      % Updated peak
37
38 % Step 4 - Evaluation of the error and power of noise
39 e = y(Interval)-x_test(Interval);
40 PN = dot(e,e);                                     % Power of noise estimation
41
42 % Step 5 - Optimal approximation of the peak to the ABR signal
43 if (PN<PN.i)
44     PN.i = PN;                                     % PN of reference updated
45     L_peak = L0;                                  % Optimal latency
46     A_peak = A0;                                  % Optimal amplitude
47     W_peak = W_test(i);                           % Optimal width
48     x = Peak_Generation(L_peak,W_peak,A_peak,fs,y); % Fitted peak
49     Px = dot(x(Interval),x(Interval));            % Power of the Peak
50     SNR = 10*log10(Px/PN);                         % Signal to Noise Ratio
51 end
52 end

1 function [x] = Peak_Generation(L,W,A,fs,ABR)
2 % Input parameters: L (Latency in ms), W (Width in ms),
3 %                   A (Amplitude in uV), fs (sampling frequency in Hz)
4 %                   ABR (ABR signal used for test)
5 % Output parameters: x (Peak generated by the function)
6
7 t = (0:length(ABR)-1)/fs*1e3;                     % Time axis in ms
8 K0 = 1+2*exp(-3/2);                                % Normalization constant
9 E = exp(-(t-L).^2/(2*W^2));                         % Exponential term of the peak
10 x = E.*(1-(t-L).^2/(W^2));                          % Peak, no amplitude adjusted
11 x = x/K0;                                           % Normalization of the amplitude
12 x = x-mean(x);                                     % Normalization of the amplitude
13 x = A*x';                                           % Peak with amplitude adjusted
```

Apéndice B

Influencia del número de respuestas promediadas en la calidad del registro AEP

Esta sección analiza la influencia del número de muestras promediadas a lo largo de la ventana de promediación en la pérdida de calidad entre diferentes segmentos de la respuesta evocada auditiva. Sea σ_x la desviación estándar del potencial evocado auditivo (AEP), y $\hat{\sigma}_x$ la desviación estándar del AEP promediado. Puesto que los AEPs están sincronizados con el estímulo, el proceso de promediación no afectará al AEP, y por tanto: $\sigma_x = \hat{\sigma}_x$. La desviación estándar del ruido $\hat{\sigma}_n$ se reducirá en el promediado de acuerdo con la ecuación $\hat{\sigma}_n = \frac{\sigma_n}{\sqrt{N}}$, donde σ_n representa la desviación estándar del ruido en el EEG registrado y N representa el número de respuestas promediadas. La relación señal-ruido (SNR) del AEP es:

$$\begin{aligned} SNR_N &= 20 \cdot \log_{10} \frac{\hat{\sigma}_x}{\hat{\sigma}_n} = 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{\sigma_x}{\sigma_n} \cdot \sqrt{N} \right) = \\ &= 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{\sigma_x}{\sigma_n} \right) + 20 \cdot \log_{10} \sqrt{N} = 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{\sigma_x}{\sigma_n} \right) + 10 \cdot \log_{10}(N) \quad (\text{B.1}) \end{aligned}$$

Por lo que promediando 1000, 2000, o 10 000 respuestas, la SNR inicial aumentaría respectivamente en 30 dB, 33 dB, o 40 dB. Promediar un número de muestras

B. INFLUENCIA DEL NÚMERO DE RESPUESTAS PROMEDIADAS EN LA CALIDAD DEL REGISTRO AEP

inferior a N produciría una pérdida de calidad que puede medirse en dB. Sea P la fracción del número total de muestras disponibles ($P \cdot N$) que representa el mínimo número de respuestas promediadas a lo largo de la ventana de promediación. De acuerdo con la ecuación B.1, se obtiene:

$$\begin{aligned} SNR_{P \cdot N} &= 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{\sigma_x}{\sigma_n} \right) + 10 \cdot \log_{10}(P \cdot N) = \\ &= 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{\sigma_x}{\sigma_n} \right) + 10 \cdot \log_{10}(N) + 10 \cdot \log_{10}(P) = \\ &= SNR_N + 10 \cdot \log_{10}(P) \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

La ecuación B.2 indica que promediar al menos el 70 % de las muestras disponibles produce una pérdida máxima de calidad entre diferentes segmentos de la respuesta de 1,55 dB. Otros límites de promediación, por ejemplo, 50 %, 25 %, or 10 % producirían pérdidas máximas de calidad, respectivamente, de 3 dB, 6 dB, y 10 dB.

Apéndice C

Evaluación del sistema de registro desarrollado mediante un estudio clínico

Las siguientes figuras muestran registros ABR obtenidos sobre un conjunto de 30 sujetos a diferentes niveles de intensidad mediante el sistema descrito en la sección 3.4.1 (Prototipo) y el sistema de registro comercial GSI Audera (Grason-Stadler Inc., Eden Prairie, MN). La tabla C.1 muestra la edad y sexo de cada sujeto analizado en este estudio. El análisis de estas figuras indica que las señales ABR obtenidas con el prototipo y el sistema comercial GSI Audera son de una calidad comparable.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

Sujeto	Sexo	Edad	Sujeto	Sexo	Edad	Sujeto	Sexo	Edad
#S1	M	28 años	#S11	F	20 meses	#S21	M	33 años
#S2	F	23 años	#S12	M	3 años	#S22	M	45 años
#S3	M	16 meses	#S13	M	15 meses	#S23	F	21 años
#S4	M	21 años	#S14	F	19 meses	#S24	F	22 años
#S5	F	24 años	#S15	F	19 meses	#S25	M	14 meses
#S6	F	33 años	#S16	M	16 meses	#S26	F	29 años
#S7	M	36 años	#S17	M	36 años	#S27	F	25 años
#S8	M	32 años	#S18	F	21 meses	#S28	M	6 meses
#S9	M	15 meses	#S19	F	13 meses	#S29	M	8 meses
#S10	M	17 meses	#S20	F	22 años	#S30	F	6 meses

Tabla C.1: Edad y sexo de los sujetos analizados.

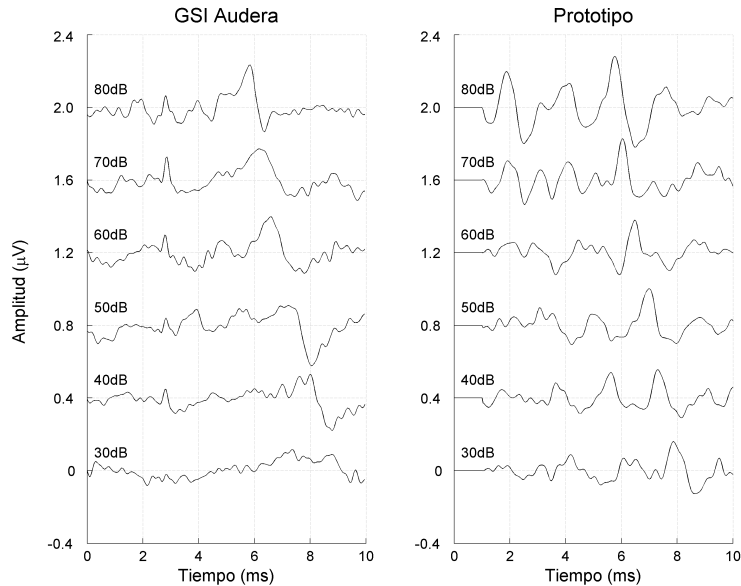


Figura C.1: Señales ABR del sujeto 1 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

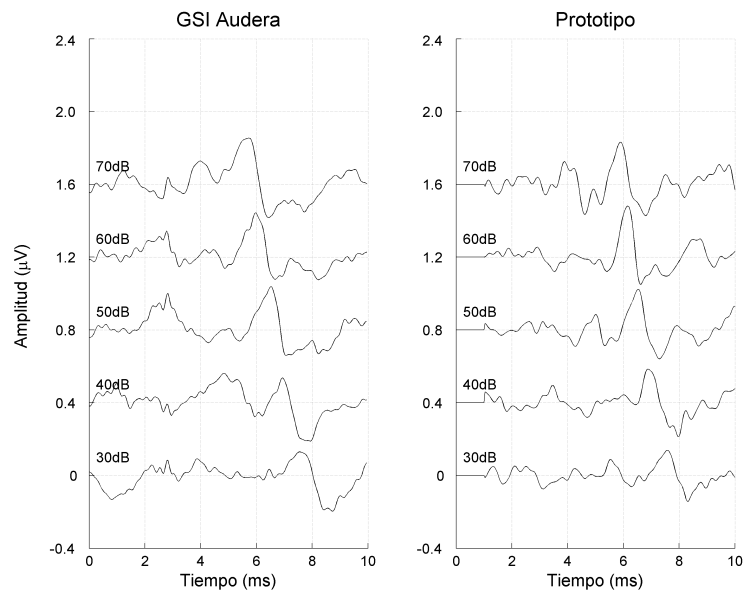


Figura C.2: Señales ABR del sujeto 2 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

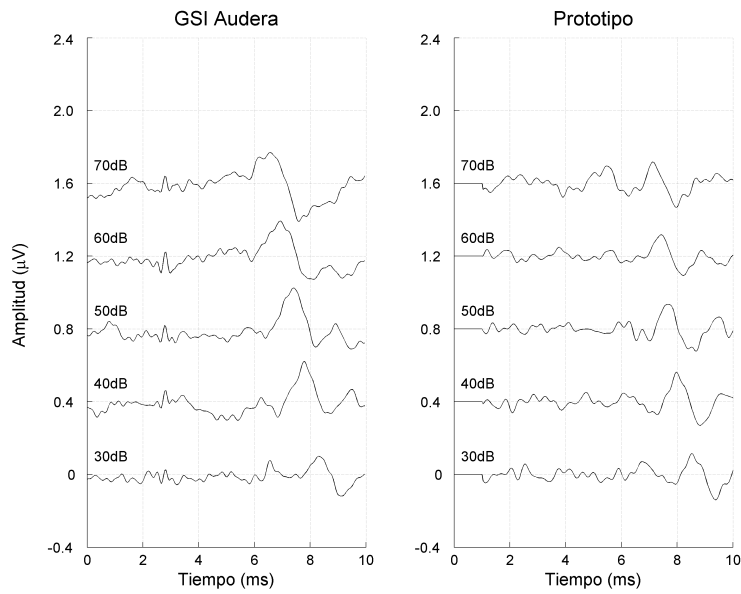


Figura C.3: Señales ABR del sujeto 3 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

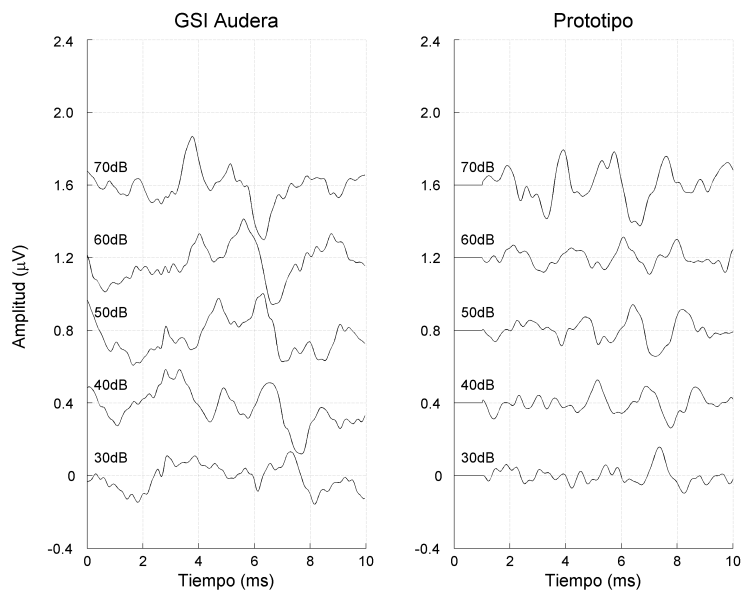


Figura C.4: Señales ABR del sujeto 4 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

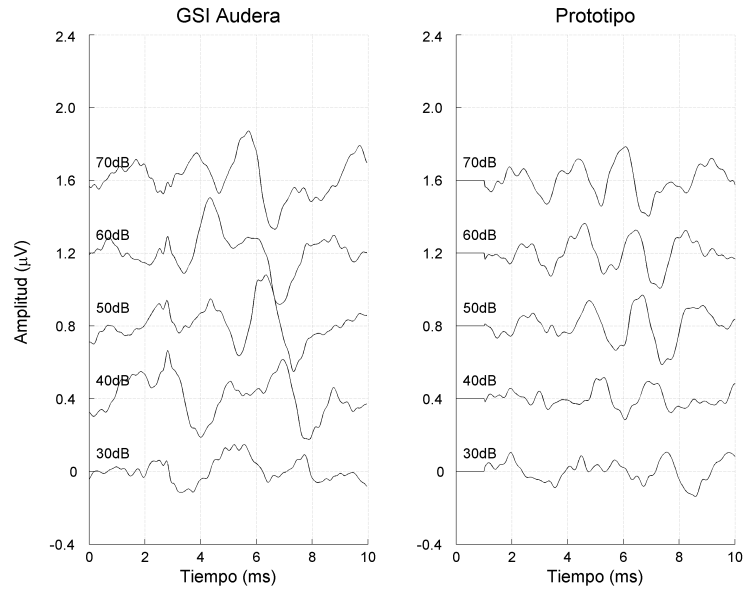


Figura C.5: Señales ABR del sujeto 5 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

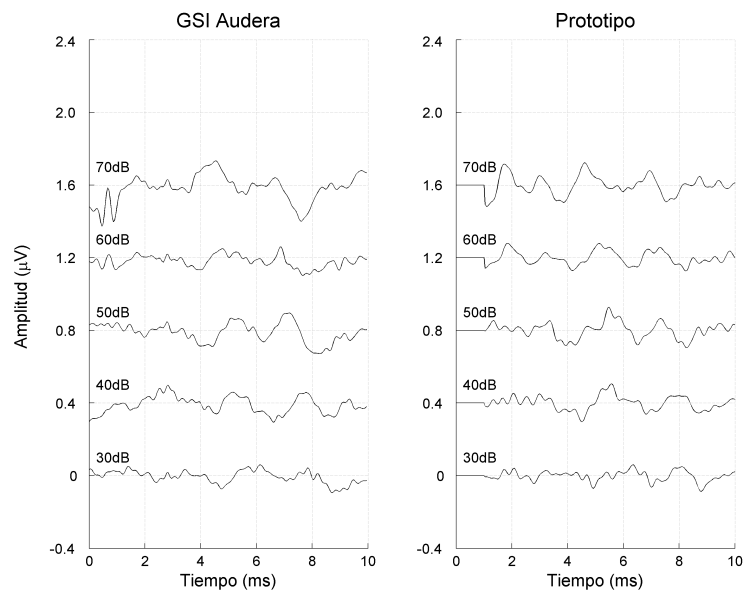


Figura C.6: Señales ABR del sujeto 6 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

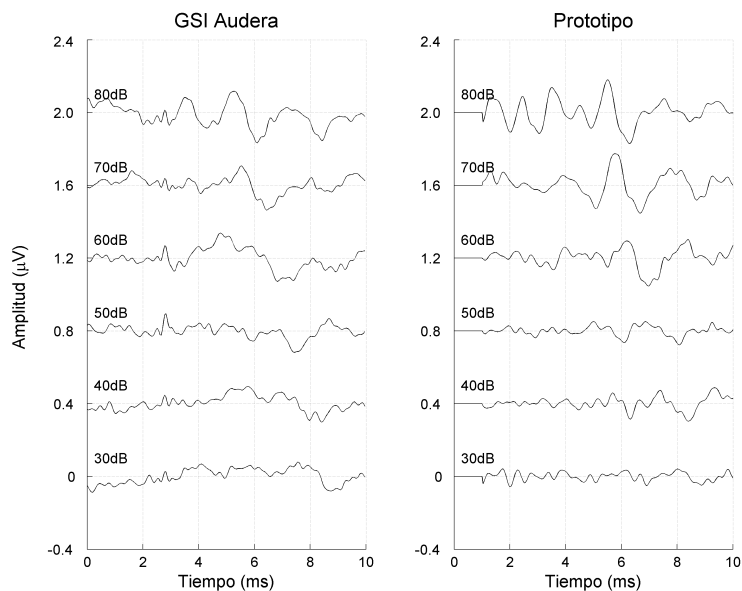


Figura C.7: Señales ABR del sujeto 7 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

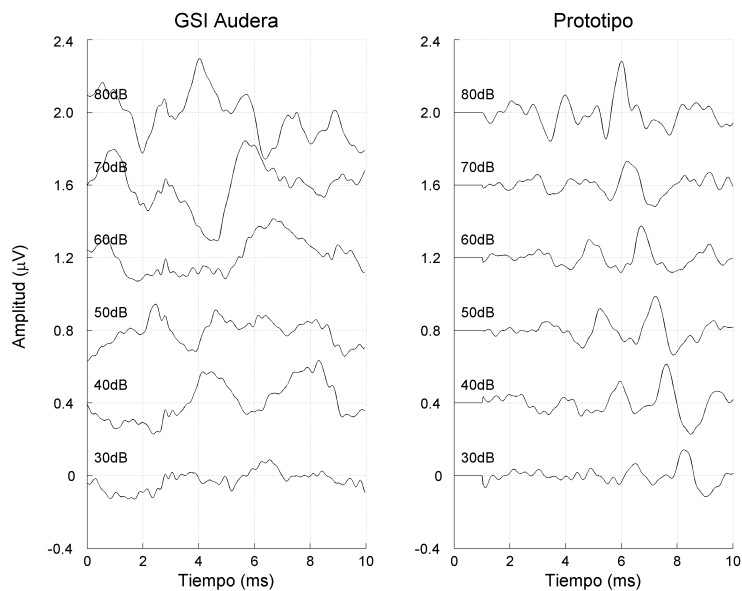


Figura C.8: Señales ABR del sujeto 8 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

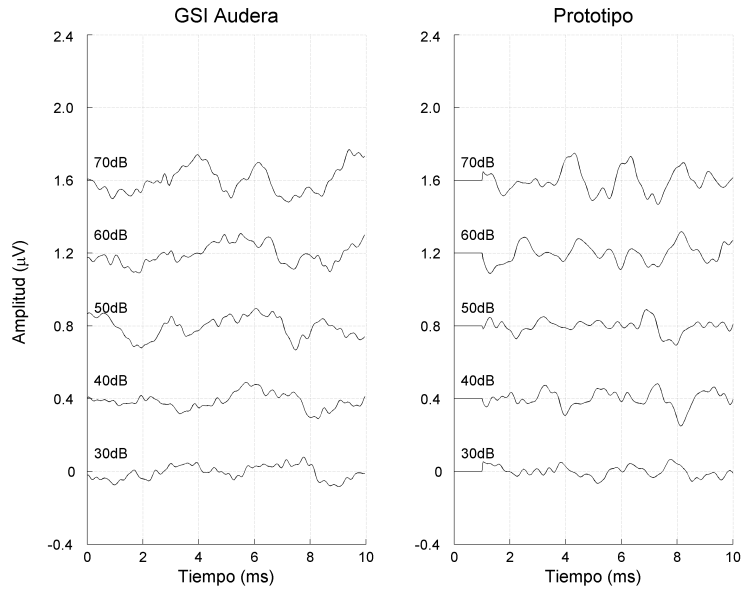


Figura C.9: Señales ABR del sujeto 9 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

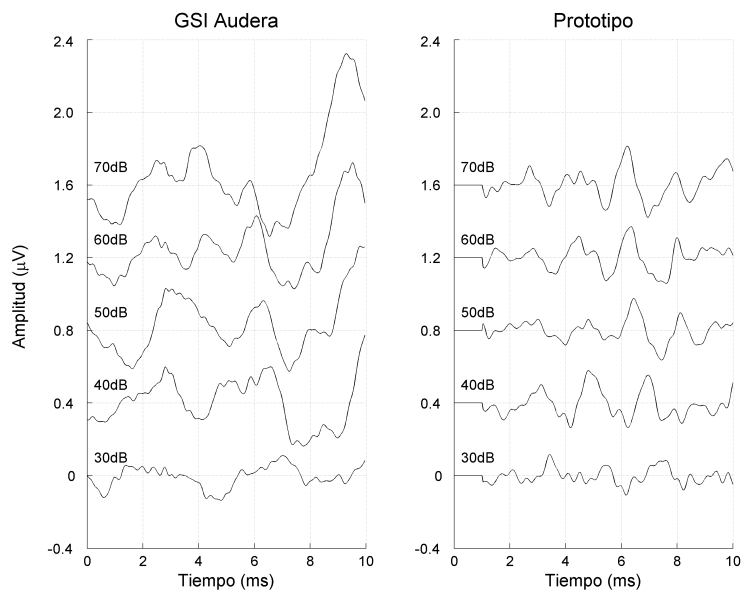


Figura C.10: Señales ABR del sujeto 10 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

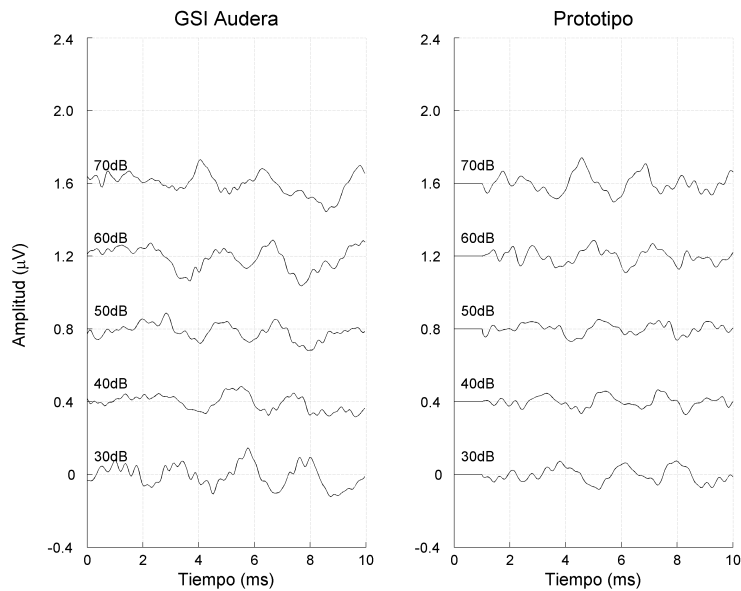


Figura C.11: Señales ABR del sujeto 11 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

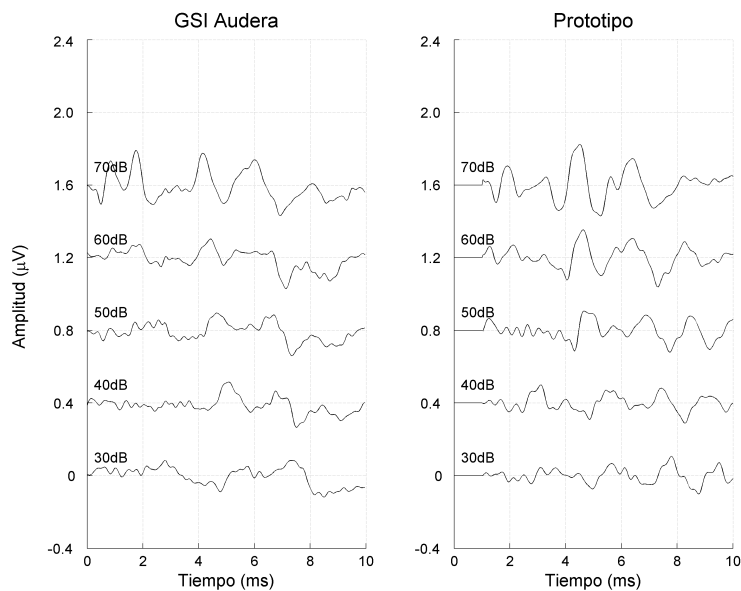


Figura C.12: Señales ABR del sujeto 12 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

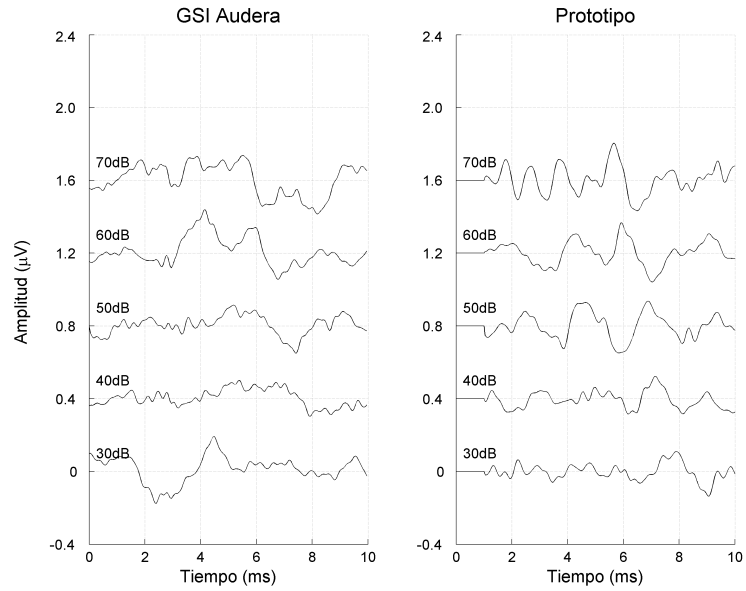


Figura C.13: Señales ABR del sujeto 13 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

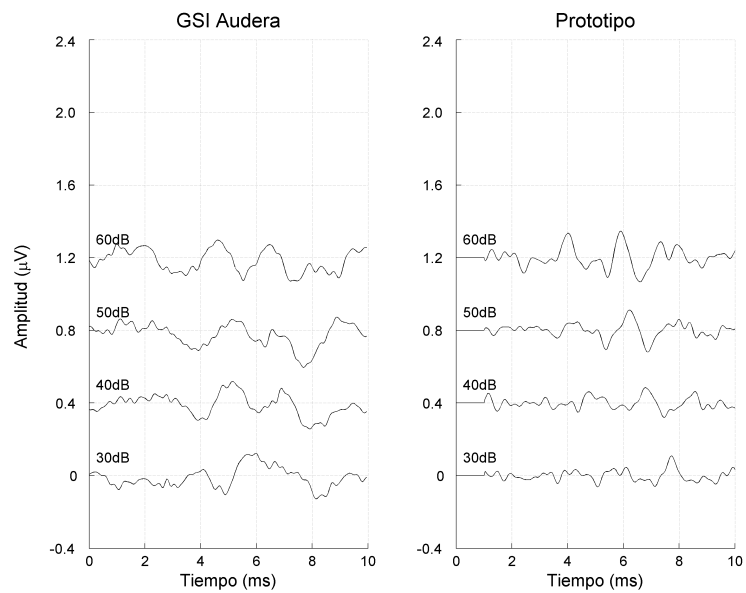


Figura C.14: Señales ABR del sujeto 14 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

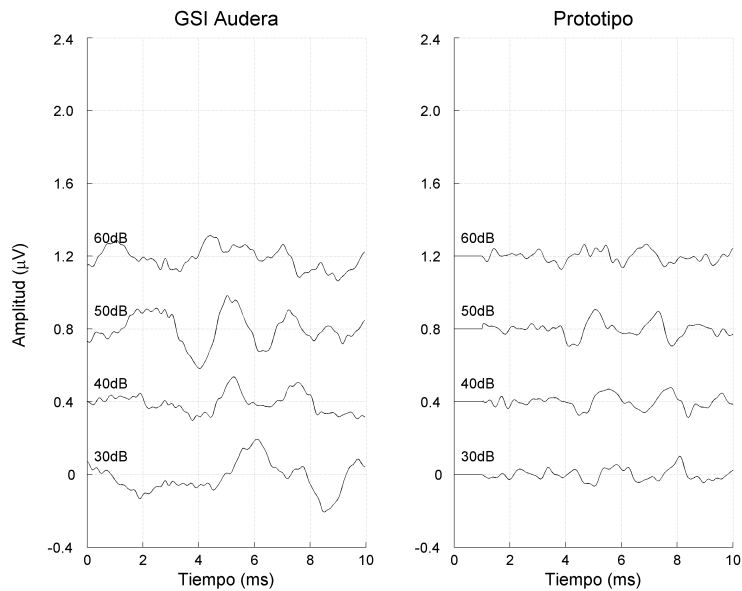


Figura C.15: Señales ABR del sujeto 15 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

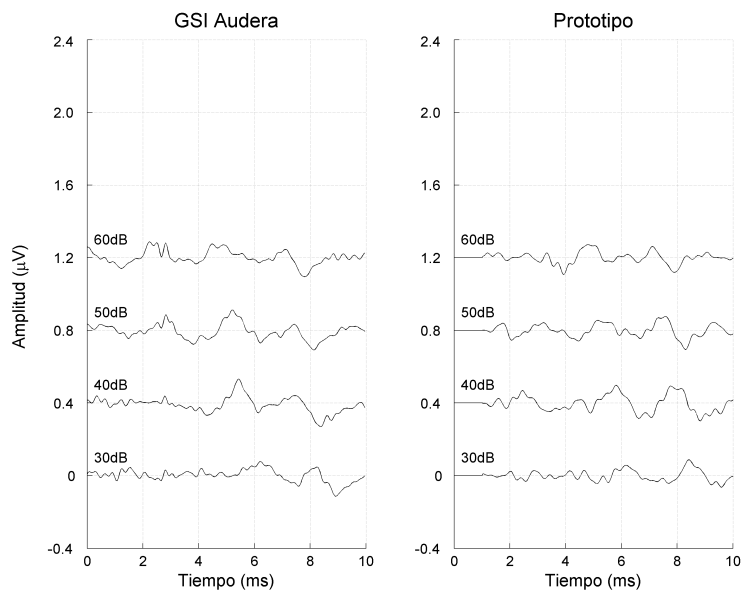


Figura C.16: Señales ABR del sujeto 16 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

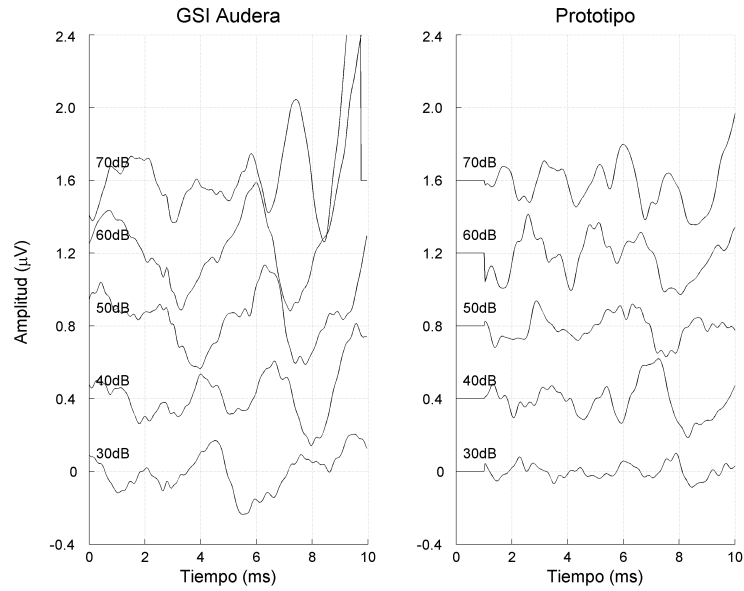


Figura C.17: Señales ABR del sujeto 17 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

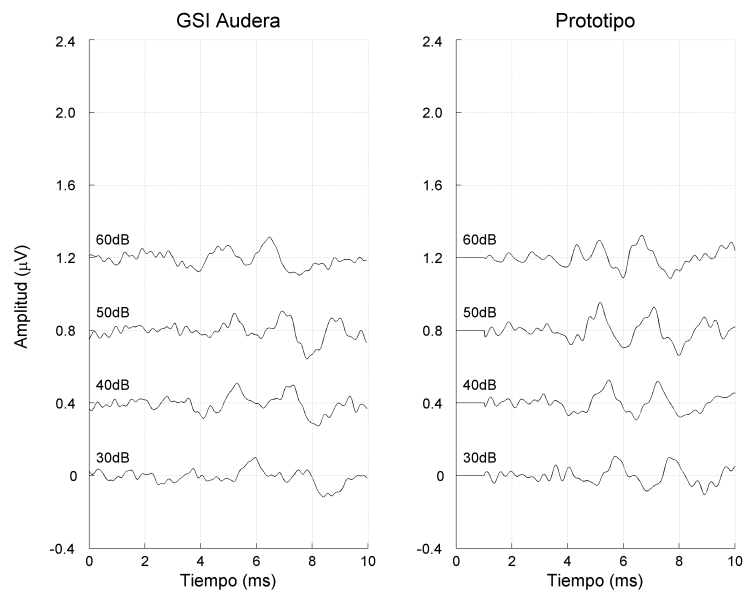


Figura C.18: Señales ABR del sujeto 18 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

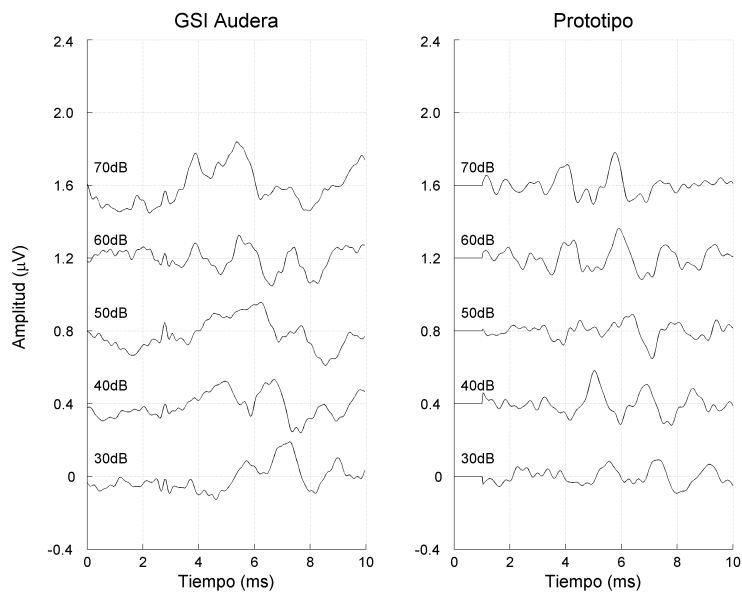


Figura C.19: Señales ABR del sujeto 19 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

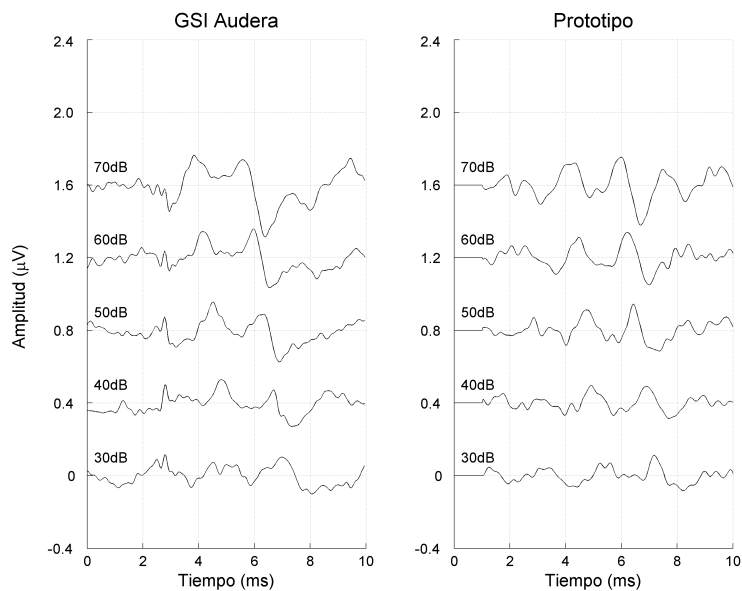


Figura C.20: Señales ABR del sujeto 20 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

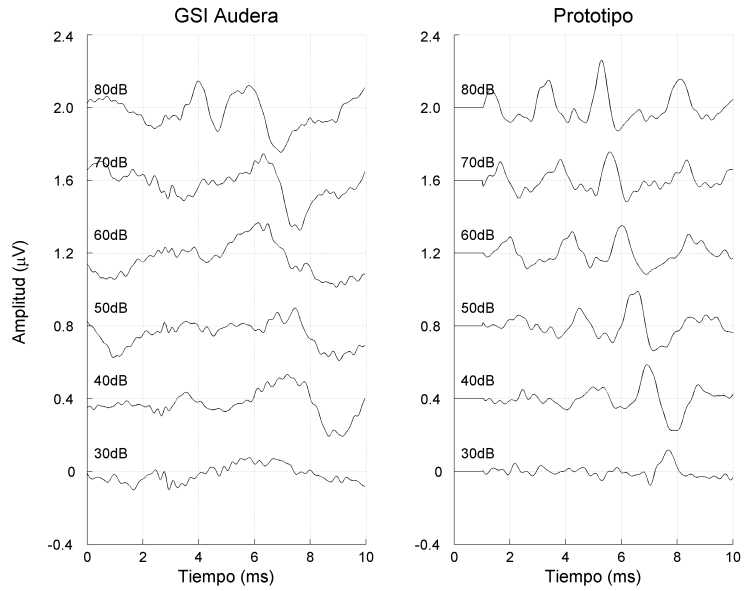


Figura C.21: Señales ABR del sujeto 21 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

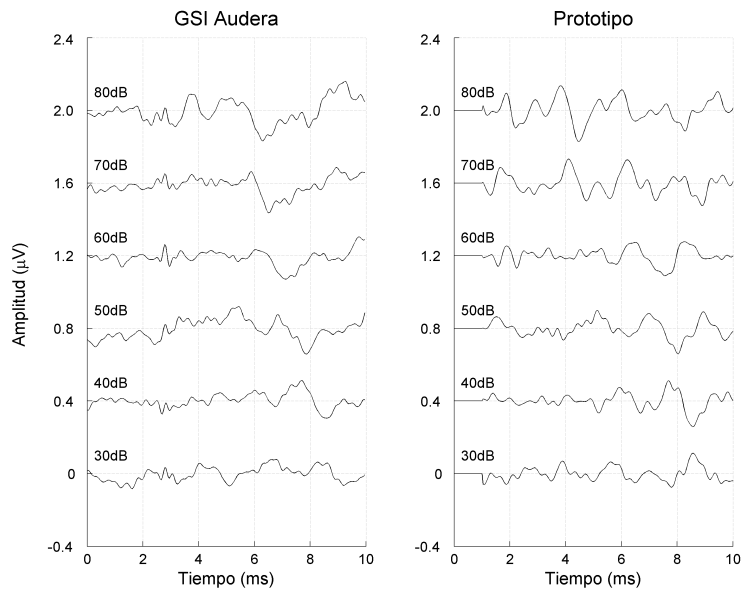


Figura C.22: Señales ABR del sujeto 22 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

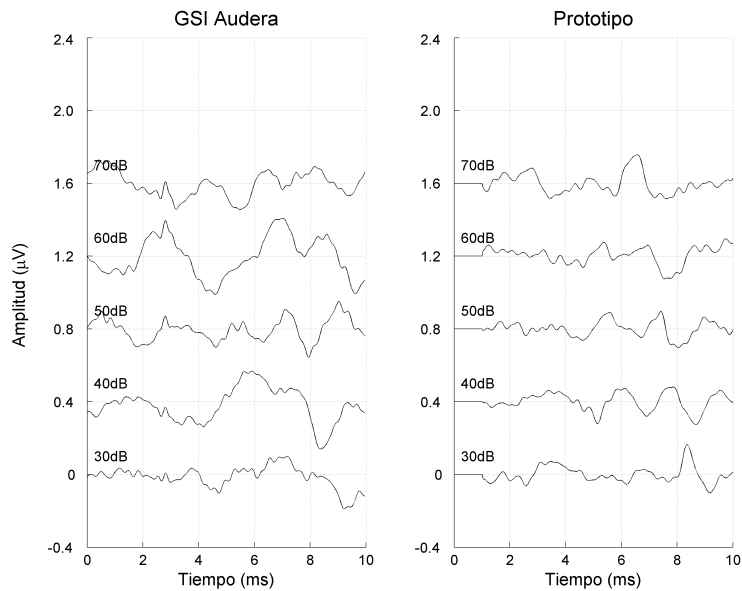


Figura C.23: Señales ABR del sujeto 23 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

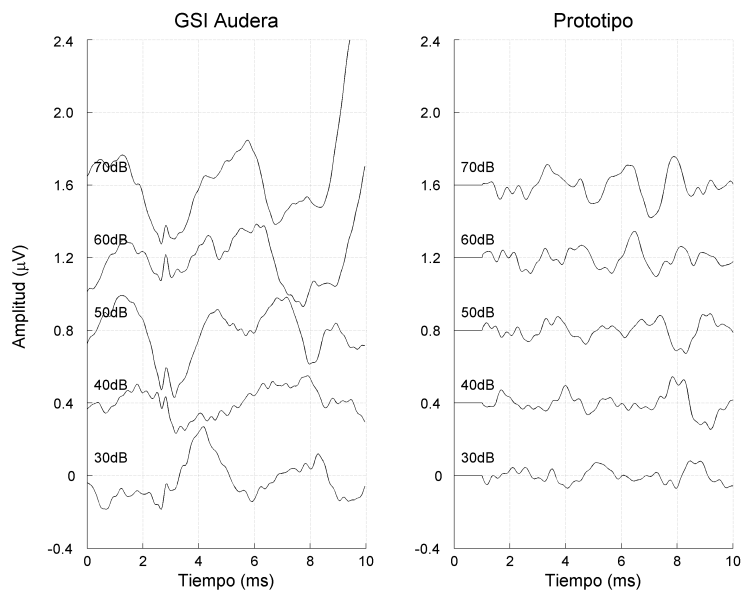


Figura C.24: Señales ABR del sujeto 24 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

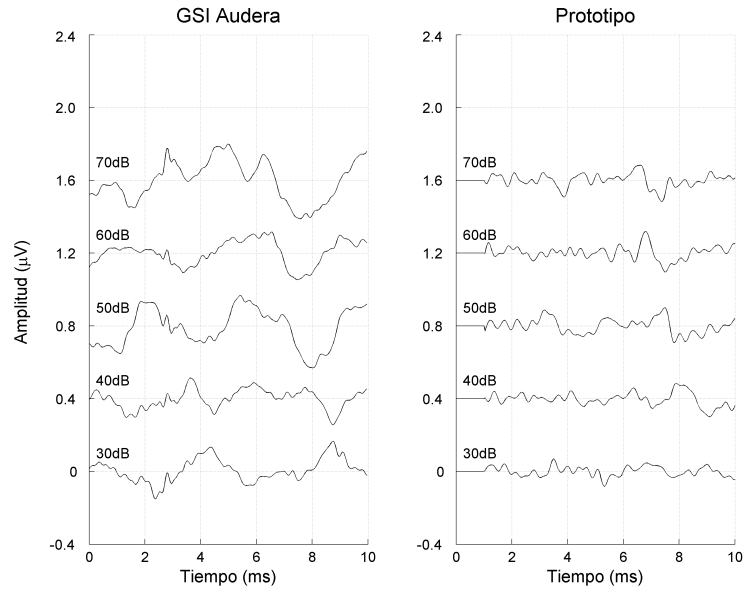


Figura C.25: Señales ABR del sujeto 25 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

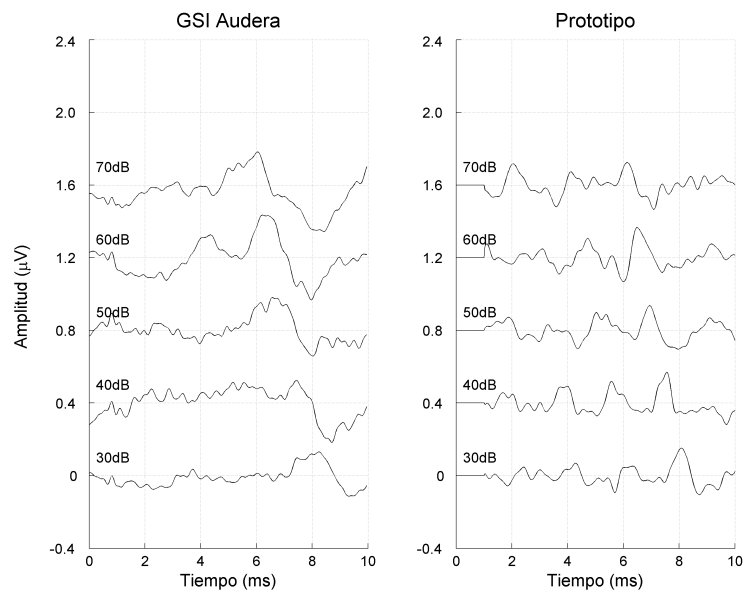


Figura C.26: Señales ABR del sujeto 26 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO

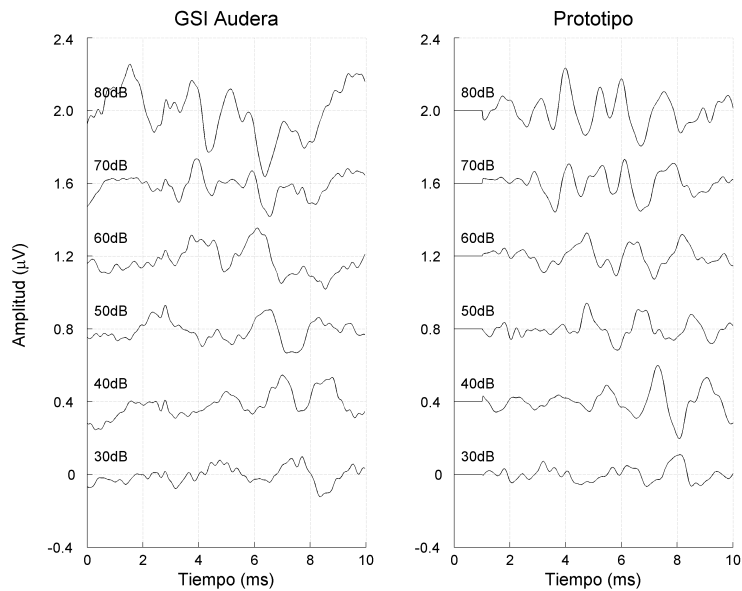


Figura C.27: Señales ABR del sujeto 27 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

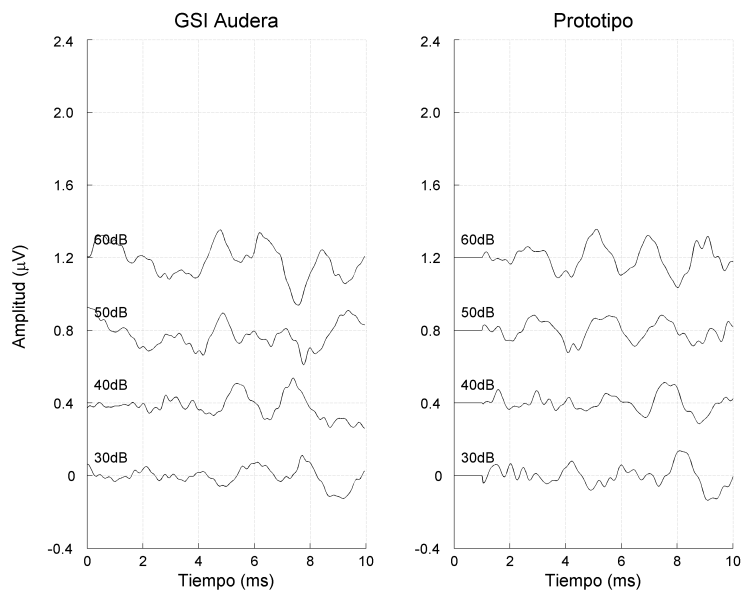


Figura C.28: Señales ABR del sujeto 28 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

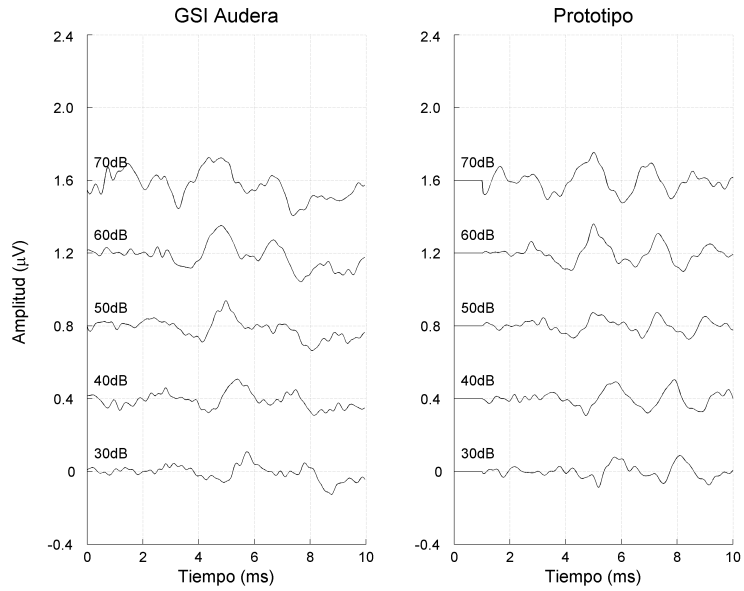


Figura C.29: Señales ABR del sujeto 29 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

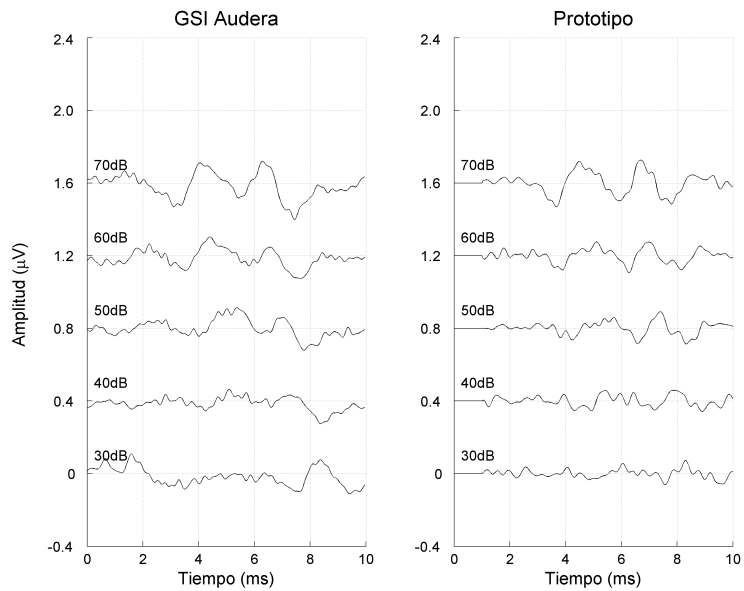


Figura C.30: Señales ABR del sujeto 30 obtenidas por el sistema desarrollado (prototipo) y el sistema comercial GSI Audera a distintas intensidades.

**C. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE REGISTRO
DESARROLLADO MEDIANTE UN ESTUDIO CLÍNICO**
