

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Cirugía y sus Especialidades

Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones



**MEDIDAS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN
COMPUESTO EN PACIENTES CON
IMPLANTE COCLEAR**

TESIS DOCTORAL

Isaac Manuel Álvarez Ruiz

Granada, Junio de 2007

**MEDIDAS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN
COMPUESTO EN PACIENTES CON
IMPLANTE COCLEAR**

TESIS DOCTORAL

Isaac Manuel Álvarez Ruiz

Granada, Junio de 2007

D. Manuel Sainz Quevedo profesor titular del Dpto. de Cirugía y sus Especialidades de la Universidad de Granada, y **D. Ángel de la Torre Vega** profesor titular del Dpto. de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones de la Universidad de Granada

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “Medidas del potencial de acción compuesto en pacientes con implante coclear” ha sido realizada por **D. Isaac Manuel Álvarez Ruiz** bajo nuestra dirección en los Departamentos de Cirugía y sus Especialidades, y Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones, de la Universidad de Granada. Esta memoria constituye la Tesis que Isaac Manuel Álvarez Ruiz presenta para optar al grado de Doctor en Ingeniería de Telecomunicaciones.

Granada, a 1 de Junio de 2007

Fdo: Dr. D. Manuel Sainz Quevedo
Director de la Tesis

Fdo: Dr. D. Ángel de la Torre Vega
Director de la Tesis

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado en la realización de esta tesis. Muy especialmente al profesor D. Ángel de la Torre Vega, co-director de esta tesis, sin cuya ayuda no hubiera sido posible la realización de este proyecto. A D. Manuel Sainz Quevedo, co-director de esta tesis y jefe del servicio de ORL del Hospital Universitario S. Cecilio de Granada, por permitirme usar sus instalaciones para la realización de las pruebas. Y a la Dra. Cristina Roldán Segura, por su colaboración en la adquisición de los registros.

*A mis padres, María del Pilar y
Manuel, y a mi hermano, Pablo,
porque me lo han dado todo sin
pedirme nada.*

*...y a Concha, por tantas horas
robadas de su amor y compañía.*

Índice general

I INTRODUCCIÓN	1
1. Introducción	3
1.1. Anatomía del oído	3
1.2. Percepción del sonido en sujetos normoyentes	13
1.2.1. Codificación de la información sonora	13
1.2.2. Micromecánica de la cóclea	17
1.2.3. Mecanismos de transducción y fenómenos bioeléctricos	19
1.2.4. Características de la audición humana	24
1.2.5. Clasificación de las deficiencias auditivas	26
1.3. El implante coclear	28
1.3.1. Historia	28
1.3.2. Elementos de un implante coclear	34
1.3.3. Aspectos de interés en el diseño de implantes cocleares	37
1.3.4. Percepción del sonido con Implante Coclear	45
1.3.5. Adaptación del procesador del implante coclear	46
1.4. Medidas electrofisiológicas objetivas en pacientes implantados	50
1.4.1. Test de integridad	51
1.4.2. Sistemas de telemetría de impedancias	51
1.4.3. Reflejo estapedial evocado eléctricamente (ESRT)	52
1.4.4. Potenciales auditivos del tronco cerebral evocados eléctricamente (EABR)	53
1.4.5. Potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (ECAP)	55
1.5. Dificultades en el registro del potencial de acción compuesto	57
1.5.1. Artefactos no sincrónicos	57
1.5.2. Artefacto de estimulación	58

1.6.	Revisión de técnicas convencionales de reducción del artefacto de estimulación	63
1.6.1.	Técnicas Hardware	65
1.6.2.	Técnicas Software	67
1.7.	Justificación y objetivos de esta tesis	69
1.8.	Organización de la tesis	71
II	MATERIAL Y MÉTODOS	73
2.	Población estudiada	75
2.1.	Características de los pacientes estudiados	75
2.2.	Implante coclear utilizado	76
2.3.	Programación del procesador del implante coclear	83
2.3.1.	Encendido de electrodos	84
2.3.2.	Estimación del T -level y del C -level	85
2.3.3.	Efecto de una estimación inadecuada de T -levels y C -levels	86
2.3.4.	Programación del procesador basada en balanceo de canales	87
2.3.5.	Programación de los pacientes incluidos en el estudio	87
3.	Adquisición de registros	89
3.1.	El equipo de registro	89
3.2.	Codificación empleada por el sistema de adquisición	90
3.2.1.	Codificación sigma-delta	90
3.2.2.	Codificación sigma-delta adaptativa con 1 bit de cuantización	93
3.3.	Reducción de datos	98
III	REDUCCIÓN DEL ARTEFACTO DE ESTIMULACIÓN EN REGISTROS ECAP	103
4.	Evaluación automática de la calidad	105
4.1.	Introducción	105
4.2.	Principio de funcionamiento	105
4.3.	Descripción del método desarrollado	108
4.4.	Validación de la calidad estimada automáticamente	109

5. Métodos de reducción del artefacto de estimulación	115
5.1. Introducción	115
5.2. Estimulación alternante	117
5.2.1. Estimulación alternante convencional y generalizada	117
5.2.2. Optimización automática de α	121
5.2.3. Registros adquiridos en modo alternante generalizado	123
5.2.4. Curvas crecimiento de amplitud	129
5.2.5. Evaluación del método	133
5.3. Restar respuesta adquirida con nivel nulo de estimulación	136
5.3.1. Métodos propuestos	136
5.3.2. Comparación con estimulación alternante	138
5.4. Paradigma masker-probe	145
5.4.1. Masker-probe convencional	145
5.4.2. Masker-probe generalizado	147
5.4.3. Comparación con estimulación alternante	152
5.5. Estimulación trifásica	165
5.5.1. Principio de funcionamiento	165
5.5.2. Evaluación automática del porcentaje óptimo	166
5.5.3. Comparación con estimulación alternante	169
5.6. Métodos de ajuste	176
5.6.1. Ajuste exponencial convencional y ajuste basado en máxima calidad	176
5.6.2. Limitaciones del ajuste exponencial	182
5.6.3. Comparación con estimulación alternante	189
5.6.4. Ajuste polinómico	195
5.7. Discusión	203
5.7.1. Selección del método óptimo de reducción de artefacto	203

IV APLICACIONES DEL POTENCIAL DE ACCIÓN COMPUESTO **209**

6. Estimación del período refractario	211
6.1. Introducción	211
6.2. Modelado matemático de las curvas de recuperación	212

6.3.	Factores que condicionan las curvas de recuperación	216
6.3.1.	Influencia del intervalo entre pulsos	216
6.3.2.	Influencia del índice del electrodo	217
6.3.3.	Influencia del tiempo de uso del implante	218
7.	Programación procesador de voz	223
7.1.	Introducción	223
7.2.	Modelado matemático de las curvas de crecimiento de amplitud	223
7.3.	Factores que condicionan el registro del potencial de acción compuesto . . .	226
7.3.1.	Influencia del nivel de estimulación	227
7.3.2.	Influencia del índice del electrodo	230
7.4.	Encendido de electrodos	232
7.4.1.	Relación con el potencial de acción compuesto	233
7.5.	Relación entre programación y las curvas de crecimiento de amplitud . . .	236
7.5.1.	Correlación entre programación y potenciales	237
7.5.2.	Variabilidad interpaciente	242
7.5.3.	Análisis basado en normalización de la variabilidad	244
V	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	251
8.	Aplicación en un programa de implantes cocleares	253
8.1.	Trabajos previos sobre la estimación del período refractario	253
8.2.	Trabajos previos sobre la programación del procesador de voz	254
8.2.1.	Comparación con otros estudios sobre potencial de acción compuesto	254
8.2.2.	Comparación con otras medidas electrofisiológicas objetivas	256
8.3.	Programación del procesador	260
8.3.1.	Encendido de canales	260
8.3.2.	Ajuste de los niveles de programación	261
8.3.3.	Posibilidades y limitaciones de la exploración	262
9.	Conclusiones y trabajo futuro	265
9.1.	Resumen de la tesis	265
9.2.	Aportaciones de la tesis	268
9.3.	Conclusiones	269

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XV
9.4. Trabajo futuro	271
A. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación	273
B. Curvas de recuperación	313
C. Curvas crecimiento de amplitud	323
BIBLIOGRAFÍA	335

Índice de figuras

1.1. <i>El oído humano.</i>	4
1.2. <i>Esquema de la cóclea desenrollada</i>	6
1.3. <i>Representación tridimensional de la cóclea [Leblanc2006].</i>	6
1.4. <i>Órgano de Corti [Leblanc2006].</i>	7
1.5. <i>Células ciliadas internas (izquierda) y externas (derecha): (1) núcleo; (2) mitocondrias; (3) estereocilios; (4) placa basal o cuticular de los estereocilios; (5) cuerpo de Hensen; (6) microvellosidades de las células de sostén; (7) placa basal del kinocilio vestigial; (8) fibras nerviosas aferentes y eferentes.</i>	10
1.6. <i>Puntos de máxima estimulación en la cóclea para distintas frecuencias (en Hz) [Battey2003].</i>	14
1.7. <i>Respuesta de 6 puntos de la cóclea a la frecuencia. Cada punto responde a una amplia gama de frecuencias a altas intensidades [Bekesy1960].</i>	15
1.8. <i>Onda viajera de von Bekesy. La línea punteada constituye la envolvente.</i>	17
1.9. <i>Mecanismo pasivo de la mecánica coclear: (1) columela; (2) membrana tectoria; (3) membrana basilar; (4) lámina reticular; (5) célula ciliada interna; (6) célula ciliada externa. (A) en reposo; (B) en movimiento</i>	18
1.10. <i>Mecanismo activo de la mecánica coclear: amplificación de la onda viajera debida a las células ciliadas externas</i>	19
1.11. <i>Fenómenos eléctricos cocleares: estímulo, microfónicos cocleares, potencial de sumación, potencial de acción y onda compleja</i>	22
1.12. <i>Curvas de sintonización neural (tuning curves) en una cóclea sana de un gato [Kiang1974] [Kates1993].</i>	23
1.13. <i>Curvas de sintonización neural con lesión de células ciliadas externas, pertenecientes a un gato. Gráfica modificada de [Kiang1974] [Kates1993].</i>	24
1.14. <i>Elementos de un Implante Coclear.</i>	35

1.15. Radiografía de un Implante Coclear (izquierda). Detalle de la guía de electrodos(derecha).	37
1.16. Procesador genérico con tratamiento analógico de la señal de audio. Figura adaptada de [Rubinstein2004].	41
1.17. Diagrama de bloques de la estrategia F0-F1-F2 [Browarsky2005].	42
1.18. Procesador multicanal con estrategia pulsátil basada en forma de onda. Figura adaptada de [Rubinstein2004].	42
1.19. Evolución de los parámetros de estimulación T-level (THR) y C-level (MCL), a partir de la primera programación [Ruiz2002a].	49
1.20. Registros del reflejo estapedial (amplitud en función del tiempo) para distintos niveles de estimulación, de un paciente portador de implante coclear [Vargas2005].	53
1.21. Registro de potenciales de tronco evocados eléctricamente. Se han indicado las ondas eII, eIII, eIV y eV [Alvarez2004].	54
1.22. Potencial de acción compuesto evocado mediante estimulación eléctrica. Se indica la amplitud y la latencia.	56
1.23. Circuito eléctrico para modelar de forma simplificada el comportamiento del medio fisiológico estimulado con el implante coclear.	58
1.24. Respuesta del circuito RC a un pulso bifásico de intensidad, para distintos valores de las resistencias (10, 5 y 2 k Ω y C=50nF. En la figura superior se muestra el pulso de intensidad. La figura central muestra la respuesta $v(t)$ y la inferior un detalle de la respuesta $v(t)$	60
1.25. Modelo eléctrico de un electrodo.	61
1.26. Circuito eléctrico para modelar el efecto del artefacto de estimulación sobre los electrodos de medida ([Wang2005]).	62
1.27. Respuesta a un pulso bifásico de intensidad del circuito que modela el artefacto de estimulación sobre el electrodo de medida. Se muestra la respuesta para distintos valores de las resistencias y los condensadores de acuerdo con la tabla 1.1.	64
2.1. Distribución por edad de la población estudiada.	76
2.2. Distribución según genero de la población estudiada.	77
2.3. Distribución etiológica de los pacientes implantados incluidos en este estudio.	77
2.4. Esquema del implante coclear PULSAR CI ¹⁰⁰ . Unidades en mm.	78

2.5. Esquema del procesador TEMPO+: (1) procesador, que incluye el micrófono, controles de volumen, selector de programas y control de sensibilidad; (2) unidad de baterías; (3) transmisor de radiofrecuencia.	82
3.1. Configuración del equipo de registro para medida del potencial de acción compuesto.	90
3.2. Interface (izquierda) y bobina (derecha) utilizados en el sistema EAPRS. . .	91
3.3. Software del sistema EAPRS.	91
3.4. Modulador sigma-delta de primer orden: sistema de tiempo discreto.	92
3.5. Modulador sigma-delta de primer orden: modelo lineal con fuente de ruido aditivo.	93
3.6. Modulador sigma-delta adaptativo: principio de operación.	94
3.7. Modulador sigma-delta adaptativo de primer orden.	95
3.8. Formas de onda típicas de un codificador sigma delta adaptativo con $a=1$, $b=0.25$ y $q=0.5$. Gráfica 1: señal de entrada $x(n)$ limitada en banda. Gráfica 2: señal de predicción $s(n)$. Gráfica 3: Señal de entrada al modulador sigma delta: $d(n)=x(n)-s(n)$. Gráfica 4: Señal digital de salida multinivel $w_0(n)$	96
3.9. Recuperación de $x(n)$ a partir de $w_0(n)$. Gráfica 1: señal multinivel $w_0(n)$. Gráfica 2: promediación de las últimas R muestras de la señal $w_0(n)$. Gráfica 3: suavizado de la señal anterior, tras aplicar un filtrado paso bajo de frecuencia de corte (f_s/R) . Gráfica 4: versión de la señal de entrada $x(n)$, tras corregir el retardo introducido por los dos filtros anteriores (ver figura 3.8).	97
3.10. Proceso de decodificación de una señal ECAP real. $y_0(n)$ es la secuencia de 2048 bits salida del codificador del sistema EAPRS. $s_0(n)$ es la señal de adaptación utilizando la tabla 3.1, con $b=0.25$ y $q=0.5$. $w_0(n)$ es la señal digital multinivel. La señal $xx(n)$ se obtiene promediando las últimas R muestras de la señal $w_0(n)$. $xxf(n)$ es una versión suavizada de $xx(n)$	100
3.11. Proceso de decodificación de una señal ECAP real. $X(n)$ muestra el proceso de decimación y compensación de retardo introducido por los filtros. $Reg(n)$ corresponde con el registro ECAP obtenido mediante la promediación de 50 respuestas del tipo de $X(n)$. $Reg_{red}(n)$ es una versión recortada de $Reg(n)$, considerando sólo el intervalo de tiempo donde la respuesta evocada puede estar presente.	101

- 4.1. *Ejemplos de registros ECAP (amplitud normalizada versus tiempo en μs) con diferentes unidades de calidad asignada por el experto, en el rango (0-10).* 110
- 4.2. *Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre la calidad automática (Q_A) y la calidad de experto (Q_E) para los 3000 vectores ECAP considerados en la estimación de Q_A . Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).* 111
- 4.3. *Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre la calidad automática (Q_A) y la calidad de experto (Q_E) para los 675 vectores ECAP considerados en el conjunto de validación. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).* 112
- 5.1. *Distribución del peso óptimo α_E (propuesto por un experto) para los 102 registros de la base de datos supervisada.* 118
- 5.2. *Registros ECAP para diferentes valores de α ($\alpha=0$ o estimulación ak ; $\alpha=1$ o estimulación ka ; $\alpha=0.5$ o estimulación alternante convencional y $\alpha=\alpha_E$ o método alternante generalizado. Registros fuertemente afectados por el valor de α* 119
- 5.3. *Registros ECAP para diferentes valores de α ($\alpha=0$ o estimulación ak ; $\alpha=1$ o estimulación ka ; $\alpha=0.5$ o estimulación alternante convencional y $\alpha=\alpha_E$ o método alternante generalizado. Registros ligeramente afectados por el valor de α* 120
- 5.4. *Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre el α proporcionado por el método automático (α_A) y el α estimado por el experto (α_E) para las 102 respuestas ECAP incluidas en el conjunto de entrenamiento. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).* 122

5.5. *Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre el α proporcionado por el método automático (α_A) y el α estimado por el experto (α_E) para las 75 respuestas consideradas en el conjunto de validación. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente). 122*

5.6. *Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo). . . . 124*

5.7. *Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo). . . . 125*

5.8. *Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo). . . . 126*

5.9. *Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo). . . . 127*

5.10. *Curvas de calidad Q_A en función de α para los registros de las gráficas 5.6 y 5.7 (izquierda, calidad fuertemente dependiente del valor de α) y para los registros de la gráficas 5.8 y 5.9 (derecha, dependencia suave de la calidad con el valor de α seleccionado). 128*

5.11. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con alternating convencional (arriba) y con alternanting generalizado (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos. 130*

5.12. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con alternating convencional (arriba) y con alternanting generalizado (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos. 131*

5.13. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con alternating convencional (arriba) y con alternanting generalizado (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos. 132*

5.14. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con <i>alternating convencional</i> (arriba) y con <i>alternating generalizado</i> (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos.	134
5.15. Histograma de los valores estimados de α_A para 2296 registros ECAP.	135
5.16. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: <i>alternating convencional</i> (arriba-izquierda) y <i>generalizado</i> (arriba-derecha), <i>alternating convencional + 0nC convencional</i> (medio-izquierda), <i>alternating generalizado + 0nC generalizado</i> (medio-derecha), <i>alternating convencional + 0nC generalizado</i> (abajo-izquierda) y <i>alternating-0nC-generalizado</i> (abajo-derecha).	140
5.17. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: <i>alternating convencional</i> (arriba-izquierda) y <i>generalizado</i> (arriba-derecha), <i>alternating convencional + 0nC convencional</i> (medio-izquierda), <i>alternating generalizado + 0nC generalizado</i> (medio-derecha), <i>alternating convencional + 0nC generalizado</i> (abajo-izquierda) y <i>alternating-0nC-generalizado</i> (abajo-derecha).	141
5.18. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: <i>alternating convencional</i> (arriba-izquierda) y <i>generalizado</i> (arriba-derecha), <i>alternating convencional + 0nC convencional</i> (medio-izquierda), <i>alternating generalizado + 0nC generalizado</i> (medio-derecha), <i>alternating convencional + 0nC generalizado</i> (abajo-izquierda) y <i>alternating-0nC-generalizado</i> (abajo-derecha).	142
5.19. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: <i>alternating convencional</i> (arriba-izquierda) y <i>generalizado</i> (arriba-derecha), <i>alternating convencional + 0nC convencional</i> (medio-izquierda), <i>alternating generalizado + 0nC generalizado</i> (medio-derecha), <i>alternating convencional + 0nC generalizado</i> (abajo-izquierda) y <i>alternating-0nC-generalizado</i> (abajo-derecha).	144
5.20. Cuatro tipos de pulsos de estimulación asociados con el paradigma <i>masker-probe</i>	147
5.21. Registro ECAP adquirido con el método <i>masker-probe</i> convencional. Se ha indicado el registro <i>A</i> , el registro <i>C</i> , el registro <i>B</i> y el registro <i>masker-probe</i> convencional, $R_{MP-conv} = R_A + R_C - R_B$	148

5.22. Registro ECAP adquirido con el método masker-probe convencional. Se ha indicado el registro A, el registro C, el registro B y el registro masker-probe convencional, $R_{MP-conv} = R_A + R_C - R_B$	149
5.23. Cuatro registros ECAP adquiridos con el método masker-probe convencional ($R_{MP-conv}$) y con los métodos masker-probe generalizados (R_{MP-A} y R_{MP-B}).	152
5.24. Cuatro registros ECAP adquiridos con el método masker-probe convencional ($R_{MP-conv}$) y con los métodos masker-probe generalizados (R_{MP-A} y R_{MP-B}).	153
5.25. Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).	157
5.26. Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).	158
5.27. Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).	159
5.28. Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).	161
5.29. Distribución del peso k_1 (arriba) y del peso k_2 (abajo), en la aplicación del método masker-probe generalizado A a 158 registros ECAP.	162
5.30. Distribución de los pesos k_1 (arriba), k_2 (medio) y k_3 (abajo), en la aplicación del método masker-probe generalizado B a 158 registros ECAP.	163
5.31. Pulsos trifásicos anódico/catódico/anódico (izquierda) y catódico/anódico/catódico (derecha), en función del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase.	165
5.32. Registros ECAP obtenidos con estimulación trifásica, para distintos valores del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase. Se indica el porcentaje óptimo, P_E , según un criterio de experto.	167

- 5.33. Registros ECAP obtenidos con estimulación trifásica, para distintos valores del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase. Se indica el porcentaje óptimo, P_E , según un criterio de experto. 168
- 5.34. Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre el porcentaje proporcionado por el método automático (P_A) y el estimado por el experto (P_E) para 73 registros ECAP adquiridos mediante estimulación trifásica. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente). 169
- 5.35. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo). 171
- 5.36. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo). 172
- 5.37. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo). 174
- 5.38. Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo). 175
- 5.39. Histograma de la calidad estimada para el algoritmo de ajuste exponencial convencional (mse-exponencial) respecto a aplicar sólo estimulación alternante convencional, para 1652 registros ECAP. 177
- 5.40. Cuatro registro ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional (alternating convencional). Se muestra registro tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y ajustes basados en un criterio de máxima calidad, con un término ($Q-1exp$) o dos términos exponenciales ($Q-2exp$). . . 179
- 5.41. Cuatro registro ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional (alternating convencional). Se muestra registro tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y ajustes basados en un criterio de máxima calidad, con un término ($Q-1exp$) o dos términos exponenciales ($Q-2exp$). . . 180

5.42. *Cuatro registro ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional (alternating convencional). Se muestra registro tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y ajustes basados en un criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp) o dos términos exponenciales (Q-2exp).* 181

5.43. *Aparición de falsas respuestas ECAP tras ajuste exponencial. Registro original obtenido con estimulación alternante convencional, sin respuesta evocada (alternating convencional, arriba-izquierda). Ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).* 183

5.44. *Aparición de falsas respuestas ECAP tras ajuste exponencial. Registro original obtenido con estimulación alternante convencional, sin respuesta evocada (alternating convencional, arriba-izquierda). Ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).* 184

5.45. *Aparición de falsas respuestas ECAP tras aplicar a una función determinista (arriba-izquierda), los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo: ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).* 185

5.46. *Aparición de falsas respuestas ECAP tras aplicar a una función determinista (arriba-izquierda), los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo: ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).* 186

5.47. *Aparición de falsas respuestas ECAP tras aplicar a una función determinista (arriba-izquierda), los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo: ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).* 187

- 5.48. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con alternating convencional (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).* 190
- 5.49. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con alternating convencional (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).* 191
- 5.50. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con alternating generalizado (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).* 192
- 5.51. *Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con alternating generalizado (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).* 193
- 5.52. *Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinomico) a 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.* 196
- 5.53. *Aplicación del método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre registro adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.* 197
- 5.54. *Aplicación del método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre registro adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.* 198
- 5.55. *Aparición de falsas respuestas evocadas, tras aplicar el método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre un registro sin respuesta electrofisiológica, adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.* 200

5.56. Aparición de falsas respuestas evocadas, tras aplicar el método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre un registro sin respuesta electrofisiológica, adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.	201
6.1. Aspecto típico de las curvas de recuperación.	213
6.2. Aspecto típico de las curvas de recuperación (arriba). Se indican los parámetros considerados de la función S (medio) (y función S normalizada, \hat{S} , abajo) que mejor se ajusta a la curva.	215
6.3. Dependencia del intervalo entre pulsos sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto. Valores normalizados por electrodo. Se incluye recta de regresión lineal (línea sólida) y curva que representa el comportamiento medio (línea discontinua).	217
6.4. Variación del parámetro T_0 (arriba) y del parámetro T_{50} (abajo), respecto al tiempo de uso del implante, para 19 electrodos pertenecientes a 7 pacientes. La línea sólida indica el comportamiento medio y las líneas discontinuas la desviación estandar respecto a la media.	222
7.1. Aspecto típico de las curvas de crecimiento de la amplitud.	224
7.2. Aspecto típico de las curvas de crecimiento de la amplitud. Se indican los parámetros considerados de la sigmoide que mejor se ajusta a las curvas.	226
7.3. Dependencia de la intensidad del estímulo sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto.	228
7.4. Dependencia de la intensidad del estímulo sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto. Valores normalizados por paciente.	229
7.5. Dependencia de la intensidad del estímulo sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto. Valores normalizados por electrodo.	229
7.6. Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 1 (arriba), 9 (medio) y 15 (abajo). Se indica también la función eficacia relativa, ρ_r , de los electrodos considerados en cada paciente.	234
7.7. Relación entre el nivel C de programación y los parámetros A (arriba) y A_{max} (abajo). Se incluye la recta del ajuste por regresión.	238

- 7.8. *Relación entre el nivel C de programación y los parámetros T (arriba), T_0 (medio-izquierda), T_{50} (medio-derecha), T_{90} (abajo-izquierda) y $T_{90} - T_0$ (abajo-derecha). Se incluye la recta del ajuste por regresión. 239*
- 7.9. *Relación entre el nivel C de programación y los parámetros T (arriba-izquierda), T_0 (arriba-derecha), T_{50} (abajo-izquierda) y T_{90} (abajo-derecha). Se incluye la recta del ajuste por regresión (línea continua) y los intervalos de confianza del 95 % (línea discontinua). 241*
- 7.10. *Relación entre el nivel C promedio de programación y los parámetros T (arriba), T_0 (medio-izquierda), T_{50} (medio-derecha), T_{90} (abajo-izquierda) y $T_{90}-T_0$ (abajo-derecha) promedios. Se incluye la recta del ajuste por regresión (línea continua) y los intervalos de confianza del 95 % (línea discontinua). 245*
- 7.11. *Relación entre el nivel C normalizado de programación y los parámetros T (arriba-izquierda), T_0 (arriba-derecha), T_{50} (abajo-izquierda) y T_{90} (abajo-derecha) normalizados. Se incluye la recta del ajuste por regresión (línea continua) y los intervalos de confianza del 95 % (línea discontinua). 248*
- A.1. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación ak (arriba), ka (medio) y *alternating* generalizado (abajo), respecto a *alternating* convencional, para 1652 registros ECAP. 275*
- A.2. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional ($mse-exp$, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1exp$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2exp$, abajo), para 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. 276*
- A.3. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional ($mse-exp$, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1exp$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2exp$, abajo), para 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional. 277*
- A.4. *Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional ($mse-polinomico$) a 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3. 278*

A.5. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1652 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.* 279

A.6. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1652 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 280

A.7. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1652 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 281

A.8. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación a_k (arriba), k_a (medio) y alternating generalizado (abajo), respecto a alternating convencional, para 1380 registros ECAP.* 284

A.9. *Distribución del aumento de calidad que tiene lugar cuando empleamos los métodos alternating convencional + $0n_C$ convencional (arriba-izquierda), alternating generalizado + $0n_C$ generalizado (arriba-derecha), alternating convencional + $0n_C$ generalizado (abajo-izquierda) y alternating- $0n_C$ -generalizado (abajo-derecha), respecto a sólo utilizar estimulación alternante convencional.* 285

A.10. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional ($mse-exp$, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1exp$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2exp$, abajo), para 1380 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.* 286

A.11. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional ($mse-exp$, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1exp$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2exp$, abajo), para 1380 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 287

- A.12. *Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinomico) a 1380 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.* 288
- A.13. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1380 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.* 289
- A.14. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1380 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 290
- A.15. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1380 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 291
- A.16. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación ak (arriba), ka (medio) y *alternating* generalizado (abajo), respecto a *alternating* convencional, para 158 registros ECAP.* 294
- A.17. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método masker-probe convencional (arriba), masker-probe generalizadoA (medio) y masker-probe generalizado B (abajo), respecto a *alternating* convencional, para 158 registros ECAP.* 295
- A.18. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1exp$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2exp$, abajo), para 158 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.* 296
- A.19. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1exp$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2exp$, abajo), para 158 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 297

A.20. *Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinomico) a 158 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.* 298

A.21. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 158 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.* 299

A.22. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 158 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 300

A.23. *Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 158 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 301

A.24. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación a_k (arriba), k_a (medio) y alternating generalizado (abajo), respecto a alternating convencional, para 34 registros ECAP.* 304

A.25. *Distribución del aumento de calidad estimada para 34 registros ECAP adquiridos con estimulación trifásica, respecto a alternating convencional.* 305

A.26. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1_{exp}$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2_{exp}$, abajo), para 34 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.* 306

A.27. *Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial ($Q-1_{exp}$, medio) o 2 términos exponenciales ($Q-2_{exp}$, abajo), para 34 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.* 307

A.28. <i>Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinomico) a 34 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.</i>	308
A.29. <i>Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 34 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.</i>	309
A.30. <i>Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 34 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.</i>	310
A.31. <i>Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 34 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.</i>	311
B.1. <i>Curvas recuperación para los pacientes 2, 3, 5, 6, 7 y 8. Se incluye función de ajuste S.</i>	317
B.2. <i>Curvas recuperación para los pacientes 9, 10, 11, 12, 15 y 16. Se incluye función de ajuste S.</i>	318
B.3. <i>Curvas recuperación para los pacientes 18, 19, 22, 23, 24 y 26. Se incluye función de ajuste S.</i>	319
B.4. <i>Curvas recuperación para los pacientes 31, 32, 38, 39, 40 y 41. Se incluye función de ajuste S.</i>	320
B.5. <i>Curvas recuperación para los pacientes 43, 45, 46, 47, 51 y 52. Se incluye función de ajuste S.</i>	321
B.6. <i>Curvas recuperación para los pacientes 53, 54, 55, 56 y 59. Se incluye función de ajuste S.</i>	322
C.1. <i>Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 1, 2, 3, 5, 6 y 7. Se incluye función de ajuste S.</i>	327
C.2. <i>Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 8, 9, 10, 11, 12 y 14. Se incluye función de ajuste S.</i>	328

C.3. *Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 15, 16, 18, 19, 22 y 23.*
Se incluye función de ajuste S. 329

C.4. *Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 24, 25, 26, 27, 28 y 30.*
Se incluye función de ajuste S. 330

C.5. *Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 31, 32, 33, 34, 36 y 37.*
Se incluye función de ajuste S. 331

C.6. *Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 38, 39, 40, 41, 43 y 44.*
Se incluye función de ajuste S. 332

C.7. *Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 45, 46, 47, 48, 50 y 51.*
Se incluye función de ajuste S. 333

C.8. *Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 52, 53, 54, 55, 56. Se incluye función de ajuste S.* 334

Índice de tablas

1.1.	<i>Distintas configuraciones del circuito de la figura 1.26 para modelar el artefacto de estimulación sobre el electrodo de medida.</i>	63
3.1.	<i>Algoritmo de predicción de un sistema de primer orden</i>	95
5.1.	<i>Comparación de los métodos de estimulación a_k, k_a, alternante convencional y alternante generalizada. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).</i>	133
5.2.	<i>Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación basados en restar la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).</i>	145
5.3.	<i>Comparación de los métodos alternating convencional, alternating generalizado, masker-probe convencional, masker-probe generalizadoA y masker-probe generalizadoB. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).</i>	164
5.4.	<i>Comparación de los métodos alternating convencional, alternating generalizado y estimulación trifásica. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).</i>	173

5.5. Falsas respuestas ECAP con métodos de ajuste exponencial sobre registros en modo alternating. Se indica el método de ajuste exponencial, el número de registros sin respuesta evocada analizados y el número total de falsas respuestas ECAP.	189
5.6. Comparación de los distintos métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad.	194
5.7. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación basados en ajuste polinómico. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad.	199
5.8. Falsas respuestas ECAP con métodos de ajuste polinómico sobre registros en modo alternating. Se indica el método de ajuste polinómico, el número de registros sin respuesta evocada analizados y el número total de falsas respuestas ECAP.	202
5.9. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).	204
5.10. Falsas respuestas ECAP con métodos de ajuste exponencial y polinómico desarrollados en este trabajo. Se indica el método de ajuste exponencial, el número de registros sin respuesta evocada analizados y el número total de falsas respuestas ECAP.	206
6.1. Estadísticos correspondientes a los parámetros considerados en las curvas de recuperación, para todos los registros observados en pacientes con al menos 2 electrodos con respuesta evocada ($N=96$ series de registros analizados).	216
6.2. Influencia del índice de electrodo, sobre los parámetros considerados de las curvas de recuperación. Se han incluido valores normalizados por pacientes.	218
6.3. Influencia de la variable tiempo de uso del implante, sobre los parámetros A , T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ de las curvas de recuperación. Se han incluido valores normalizados por pacientes.	219

7.1. Estadísticos correspondientes a los parámetros considerados en las curvas de crecimiento de amplitud, para todos los registros observados en pacientes con al menos 2 electrodos con respuesta evocada (N= 134 series de registros analizados).	227
7.2. Influencia de la variable índice electrodo, sobre los parámetros A_{max} , T, A, T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ de las curvas de crecimiento de la amplitud. Se han incluido valores normalizados por pacientes.	231
7.3. Dependencia de la eficacia relativa con la localización del electrodo.	233
7.4. Relación entre el encendido y apagado de electrodos, y la aparición del potencial de acción compuesto o no, según el número de electrodos explorados en este trabajo.	235
7.5. Resultados del análisis de regresión entre los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de programación.	240
7.6. Uso del análisis de regresión para estimación de los parámetros de programación. Se indica la media, mediana y desviación estándar de los C-levels, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre (en porcentaje) que supone usar tales estimaciones.	242
7.7. Resultados del análisis de regresión entre los parámetros promedio considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C promedios de programación.	243
7.8. Uso del análisis de regresión para estimación de los parámetros promedio de programación. Se indica la media, mediana y desviación estándar de los C-levels promedio, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre (en porcentaje) que supone usar tales estimaciones.	243
7.9. Resultados del análisis de regresión entre los parámetros normalizados considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C normalizados de programación.	246
7.10. Uso del análisis de regresión para estimación de los parámetros normalizados de programación. Se indica la media, mediana y desviación estándar de los C-levels normalizados, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre (en porcentaje) que supone usar tales estimaciones.	246

7.11. Resumen de los resultados del análisis de regresión entre los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de programación.	249
7.12. Resumen de los resultados del análisis de regresión para estimación de los niveles C de programación a partir de los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud del potencial de acción compuesto.	250
8.1. Comparación de los resultados proporcionados por las distintas medidas electrofisiológicas.	258
A.1. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p	274
A.2. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p	283
A.3. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p	293
A.4. Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p	303

B.1. <i>Parámetros considerados de las curvas de recuperación.</i>	314
B.2. <i>Parámetros considerados de las curvas de recuperación.</i>	315
B.3. <i>Parámetros considerados de las curvas de recuperación.</i>	316
C.1. <i>Parámetros considerados de las curvas de crecimiento de la amplitud.</i> . . .	324
C.2. <i>Parámetros considerados de las curvas de crecimiento de la amplitud.</i> . . .	325
C.3. <i>Parámetros considerados de las curvas de crecimiento de la amplitud.</i> . . .	326

Parte I

INTRODUCCIÓN

Capítulo 1

Introducción

En este capítulo se realizará una pequeña revisión de la anatomía de la audición humana, detallándose el proceso de audición tanto en sujetos normoyentes como en sujetos portadores de implante coclear. Posteriormente, se describirá el implante coclear y se expondrán las principales medidas electrofisiológicas que se pueden realizar sobre pacientes portadores de implante coclear. Finalmente, se analizará el artefacto de estimulación, como el principal inconveniente en el registro del potencial de acción compuesto.

1.1. Anatomía del oído

El sonido consiste en una onda de presión, originada por una fuente de vibración mecánica, que se propaga a través de un medio material, usualmente el aire. El proceso de audición consiste en la percepción de estímulos originados por la onda de sonido y en éste intervienen el oído externo (pabellón auditivo y conducto auditivo externo), el oído medio (tímpano y huesecillos), el oído interno (cóclea), el nervio auditivo y el sistema nervioso central (ver figura 1.1).

- El oído externo es la parte del aparato auditivo que se encuentra en posición lateral al tímpano o membrana timpánica. Comprende la oreja o pabellón auditivo y el conducto auditivo externo, que mide unos tres centímetros de longitud. Tiene una doble función: proteger el oído medio y transmitir la onda hacia el oído medio [Shaw1974]. Así, en función del ángulo de incidencia y de la frecuencia de la señal acústica, el oído externo

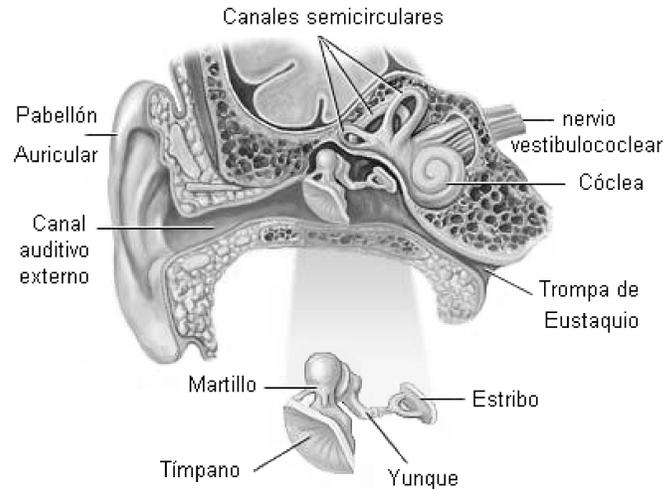


Figura 1.1: *El oído humano.*

produce modificaciones de fase y amplitud en la señal incidente a nivel del tímpano, permitiendo la localización y detección de movimiento de fuentes. El pabellón auditivo amplifica preferentemente las frecuencias vecinas a 5.000-6.000 Hz con una ganancia inferior a 10 dB, mientras que la unión del conducto auditivo externo y tímpano actúa sobre frecuencias comprendidas entre 2.000 y 5.000 Hz. El estudio de esta amplificación del oído externo, se puede aplicar, desde el punto de vista fisiológico, a la audición binaural y a la localización tridimensional de las fuentes sonoras.

- El oído medio se encuentra situado en la cavidad timpánica y está formado por la membrana timpánica, que lo separa del oído externo y por una cadena formada por tres huesos pequeños y móviles (huesecillos). Estos tres huesos reciben los nombres de martillo, yunque y estribo. La principal función del oído medio es la de transformar y amplificar las vibraciones aéreas que llegan al tímpano en variaciones de presión en los compartimentos líquidos del oído interno, actuando como adaptador de impedancia acústica del medio aéreo al medio líquido. La amplificación se obtiene gracias al movimiento de traslación y rotación de la cadena de huesecillos y sobre todo, a la diferencia de superficie entre la membrana timpánica y la ventana oval, aumentándose considerablemente la presión sobre la platina del estribo [Legoux1959]. La presión que el estribo ejerce sobre los líquidos del oído interno es unas 22 veces mayor que la presión acústica que actúa sobre el tímpano; esto proporciona una ganancia media de

entre 27 y 35 dB, que es variable dependiendo de la frecuencia de estimulación.

Para garantizar una vibración óptima del sistema tímpano-oscicular, es necesaria una igualdad de presión a uno y otro lado del tímpano. La trompa de Eustaquio, que comunica el oído medio con la cavidad nasal, permite modificar la presión del aire contenido en el oído medio para garantizar este equilibrio. El revestimiento mucociliar de la trompa garantiza una función de drenaje de las cavidades del oído medio, así como la protección local mediante la secreción de agentes antiinfecciosos.

Otra función del oído medio es la de protección del oído interno gracias al reflejo acústico. Este reflejo acústico es normalmente desencadenado por un sonido intenso y se traduce en una contracción bilateral del músculo del estribo. Siempre se ha atribuido al reflejo estapedial un carácter protector de ruidos intensos, aunque la reducción del sonido producida por la fijación del estribo es pequeña [Avan1992]. El hecho de presentar una determinada latencia y fatigabilidad limita también su papel protector frente a ruidos prolongados en el tiempo.

- La cóclea juega un papel fundamental en la audición. Ésta es una estructura ósea, hueca por dentro, enrollada en forma de caracol (de ahí su nombre) que describe aproximadamente dos vueltas y media. Si se desenrollara, tendría forma cónica, estrecha en el apex y ancha en la base (ver figura 1.2). En la zona basal, la cóclea presenta dos aberturas: la ventana oval, sobre la que se apoya el estribo, y la ventana redonda. Un corte transversal de la cóclea mostraría tres cámaras longitudinales llenas de fluidos: la rampa timpánica y la rampa vestibular contienen perilinfa, y la rampa media contiene endolinfa. Estas tres cámaras están separadas por dos membranas: la membrana basilar, entre la rampa media y la rampa timpánica, y la membrana vestibular o de Reissner, entre la rampa vestibular y la rampa media. Sobre la membrana basilar se encuentra el órgano de Corti, que contiene las células ciliadas. Las células ciliadas hacen sinapsis con las terminaciones nerviosas del nervio auditivo y son responsables de la transducción auditiva. En la figura 1.3, se representa una proyección de la cóclea, representándose sus principales componentes.
- El nervio vestíbulo-coclear o nervio auditivo es el octavo, de los doce pares craneales, que conecta el oído al tronco cerebral, transmitiendo los impulsos nerviosos desde las células ciliadas en el oído interno hasta el cerebro, donde se realiza realmente la percepción auditiva. Está compuesto por el nervio coclear, que transporta la información

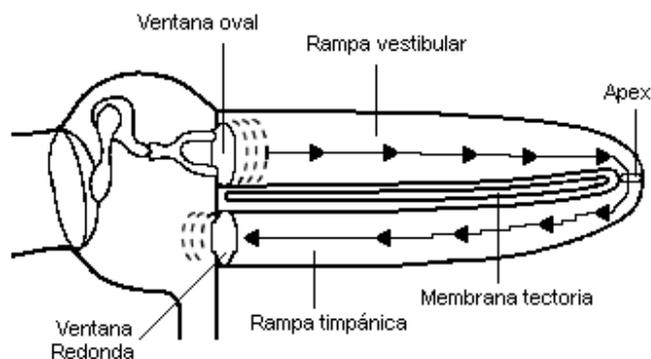


Figura 1.2: *Esquema de la cóclea desenrollada*

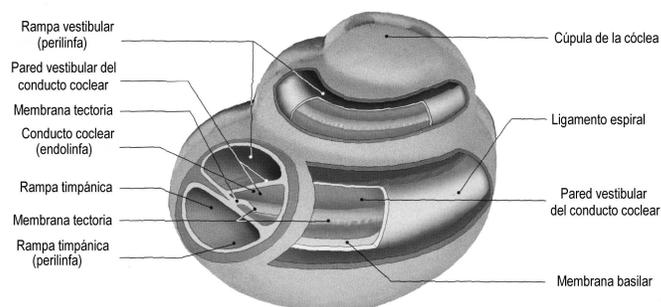


Figura 1.3: *Representación tridimensional de la cóclea [Leblanc2006].*

sobre el sonido y el nervio vestibular, que transporta la información sobre el equilibrio.

El órgano de Corti

El órgano de Corti es el elemento sensorial donde se sitúan los receptores de la audición. Fue descubierto en 1851 por Alfonso Giacomo Gaspara, marqués de Corti di San Stefano Belbo (1822-1876). El órgano de Corti está situado sobre la membrana basilar. La membrana basilar está formada principalmente por una serie de fibras que radialmente se extienden de dentro afuera. Se trata de un tejido de naturaleza elástica aunque también se observa la disminución ostensible del tejido elástico en sujetos de edad avanzada. Estas fibras se abren en abanico en el ligamento espiral, encontrándose una sustancia entre ellas que les proporciona cohesión. Por debajo de este conjunto aparecen células, que miran hacia la rampa timpánica

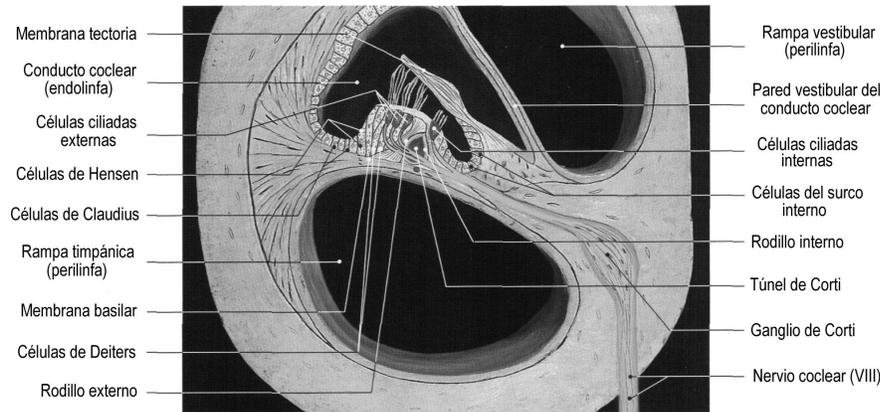


Figura 1.4: *Órgano de Corti [Leblanc2006].*

y que son de origen mesodérmico, mientras que hacia la escala media existe una membrana basal sobre la que reposan las células de sostén del órgano de Corti. La anchura de la membrana basilar no es constante, siendo más estrecha en la zona basal que en la apical. Por lo tanto, se produce un ensanchamiento progresivo de la base al ápex.

La estructura altamente especializada que es el órgano de Corti, está formada por los elementos de soporte o sostén, células ciliadas sensoriales, membrana tectoria y las fibras nerviosas, representados en detalle en la figura 1.4.

- Elementos de soporte:** Entre ellos tenemos los pilares de Corti, células de Deiters, Hensen y Claudius y la lámina reticular. Los pilares de Corti se organizan en dos hileras: internos y externos (rodillos internos y externos). Son células de forma piramidal con su base sobre la membrana basilar. La base se prolonga en un cuerpo formado por abundantes filamentos y una cabeza, articulándose estas últimas entre sí por medio de sus procesos falángicos, superponiéndose el interno sobre el externo y formando el llamado túnel de Corti.

Las células de Deiters se encuentran bajo las células ciliadas externas. Reposan sobre la membrana basilar y en su extremidad distal presentan una depresión en forma de cáliz para albergar a las células ciliadas externas. Desde el borde de esta extremidad se extiende una prolongación falángica que se dirige lateralmente hacia arriba para terminar en una superficie ensanchada que contribuye a formar la membrana reticular. Los pilares y las células de Deiters son las células de sostén más importantes. Tanto

en los pilares como en las células de Deiters se ha observado la presencia de actina. El hecho de que la actina se haya relacionado con la contracción muscular, motilidad celular o cambios en la morfología, las convierte en probables elementos activos en el proceso de transmisión del movimiento de la membrana basilar.

Las células de Hensen están situadas por fuera de las de Deiters. Son las más elevadas del órgano de Corti y presentan gránulos lipídicos en su citoplasma sobre todo en las rampas más apicales. Las células de Hensen se continúan hacia afuera con las células de Claudius, similares a ellas pero más pequeñas. Finalmente, reposando sobre la porción más externa de la membrana basilar se encuentran de forma inconstante según las especies, las células de Boettcher (no recogidas en la figura 1.4) a modo de células basales sobre las que reposan las de Hensen y Claudius. En la porción más interna con respecto a las células de Hensen, se observan a veces unas células más pequeñas, que limitan un espacio vacío o túnel externo (no representado en la figura 1.4), que son llamadas células tectales del túnel externo; no tienen las características de las células de Deiters ni Hensen, con lo que podrían considerarse elementos o tipos celulares independientes, hasta el punto que algunos autores las consideran células ciliadas externas vestigiales en las especies en las que aparecen. Las células ciliadas internas están limitadas por dentro por las llamadas células limitantes o de sulcus.

La lámina reticular es una estructura que a modo de red mantiene entre sus mallas las extremidades apicales de las células ciliadas; por encima de ellas sólo emergen los esterocilios. En realidad no es una estructura anatómica propiamente dicha, sino el conjunto de las falanges de los pilares y de las células de Deiters. Está limitada por dentro por las células del sulcus y por fuera, por las tectales o las de Hensen. La membrana reticular constituye una barrera entre la endolinfa que baña la superficie del órgano de Corti y sus espacios extracelulares internos y sólo presenta carácter reticulado realmente, cuando se eliminan las células ciliadas por efecto de ototóxicos, por ejemplo.

La principal misión de las células de sostén es mantener en posición las células ciliadas que serían los elementos nobles, pero el contacto de estas células entre sí o con las células ciliadas, no es íntimo ya que el órgano de Corti no es macizo, existiendo diversos espacios vacíos entre sus células constitutivas.

- **Células ciliadas sensoriales:** Son los elementos nobles del órgano de Corti. Se dividen

en dos poblaciones, distintas en muchos aspectos: células ciliadas internas y células ciliadas externas. Mientras que las primeras se disponen en una sola hilera, las últimas presentan tres, aunque se han descrito casos de hasta cuatro y cinco.

En cuanto al número, existen unas 6.000 células ciliadas internas y unas 18.000 a 20.000 células ciliadas externas.

- **Células ciliadas internas:** Las células ciliadas internas presentan una cierta forma de botella suavemente doblada en la zona del cuello como observamos en la figura 1.5. Estas células presentan sus estereocilios ordenados linealmente, sin hacer contacto con la superficie inferior de la membrana tectoria. La porción basal de las células ciliadas internas hace sinapsis directamente con las fibras aferentes, que proyectan al sistema nervioso central. Las fibras nerviosas y las células de soporte rodean la superficie basolateral de forma que la células ciliadas internas no hacen contacto con la membrana basilar. Estas células poseen uniones estrechas a nivel de la lámina reticular, con las células de soporte. Su superficie apical está separada de las otras células ciliadas internas, por células de soporte. Sin embargo, las células ciliadas internas contactan con sus vecinas en las zonas en donde el cuerpo se ensancha a nivel del núcleo. Por lo tanto, cabría la posibilidad de una comunicación directa entre ellas, pero aún no ha sido encontrada [Pedemonte1999].

Por último, tenemos la zona sináptica donde las células hacen sinapsis con varios pequeños terminales aferentes y con escasos terminales eferentes. El 95 % de las fibras aferentes del nervio coclear terminan en las células ciliadas internas, pudiéndose afirmar que, en la práctica, cada célula tiene su fibra nerviosa propia [Spoendlin1972].

- **Células ciliadas externas:** Estas células son alargadas y cilíndricas con el núcleo en situación más basal. De menor diámetro que las internas, su superficie apical contacta con las células de soporte mediante uniones estrechas y adherentes. Cada célula ciliada externa está envuelta en su base por una célula de Deiters que presentan una prolongación alargada que forma parte de la lámina reticular. A diferencia de las células ciliadas internas, las externas tienen libres sus superficies laterales que sólo contactan con el fluido circundante. Esto imposibilita la comunicación directa entre ellas pero, no obstante, facilita su función contráctil.

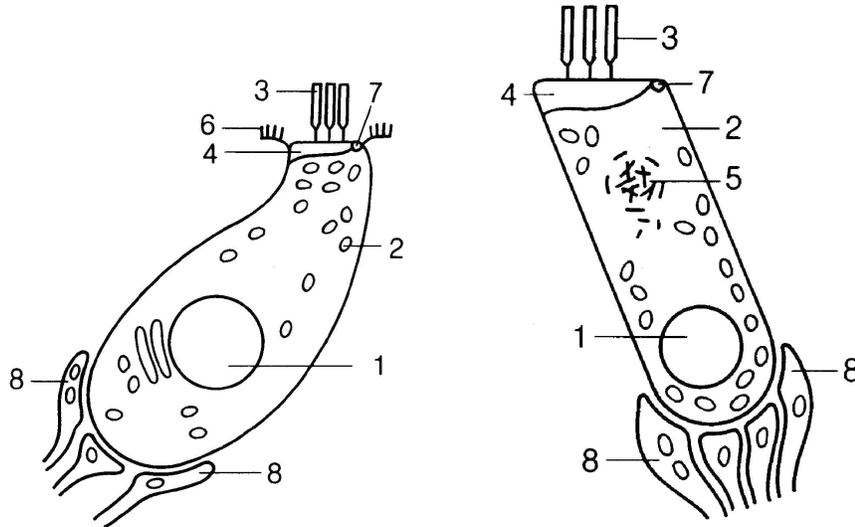


Figura 1.5: *Células ciliadas internas (izquierda) y externas (derecha): (1) núcleo; (2) mitocondrias; (3) estereocilios; (4) placa basal o cuticular de los estereocilios; (5) cuerpo de Hensen; (6) microvellosidades de las células de sostén; (7) placa basal del kinocilio vestigial; (8) fibras nerviosas aferentes y eferentes.*

Las estereocilios de las células ciliadas externas están ordenadas en “W” y graduadas en altura, siendo más largas y finas que las de las células ciliadas internas de la porción de la cóclea equivalente, y presentando un mayor número (de 50 a 100). Los estereocilios de las hileras más alargadas están unidas firmemente a la membrana tectoria y en su porción basal terminan en un cono proyectado a mitad de camino de la placa cuticular que aparece como una malla más organizada que a nivel de las células ciliadas internas.

De la zona sináptica salen fibras aferentes y llegan eferentes con la particularidad de que la proporción de terminales eferentes es más elevada. Se piensa que las señales neurales desde el sistema eferente produce cambios que modifican las propiedades mecánicas de las células ciliadas externas, influyendo en la mecánica de la membrana basilar. Sólo un 5 % de las terminaciones aferentes llegan a las células ciliadas externas [Spoendlin1972].

- **Aspectos funcionales de las células ciliadas:** Los estereocilios de las células ciliadas externas están unidos entre sí por un material filamentososo de tal forma que el desplazamiento de los más altos arrastra a los demás. Esto permite que,

aunque los esterocilios más largos son los únicos unidos a la membrana tectoria, el desplazamiento que ésta imprime a estos cilios actuará indirectamente sobre todos los demás. Por otro lado, los cilios de las células ciliadas internas no se encuentran en contacto con la membrana tectoria o éste es muy precario, por lo que se cree que su mecanismo de activación es distinto al de las externas. Así, se piensa que el desplazamiento del polo apical del conjunto de las células ciliadas externas sobre el plano de la membrana tectoria por movimiento de la membrana basilar, crearía una corriente de endolinfa que también activaría las células ciliadas internas.

Se puede considerar entonces, que las células ciliadas internas necesitan de las externas para su estimulación y es, precisamente en ellas, donde debe tener lugar el mecanismo de afinamiento y amplificación, especialmente a intensidades bajas. El acoplamiento de la membrana tectoria con los cilios de las células ciliadas externas puede servir para mantenerla en situación adecuada para la estimulación de las células ciliadas internas. Cuando ese acoplamiento se vea comprometido o incluso anulado por desaparición de las células ciliadas externas, no se produciría una estimulación adecuada. Algunos estudios han puesto de manifiesto la presencia de actina tanto en las raizillas de los cilios como en su cuerpo. Experimentos posteriores demostraron cierta capacidad contráctil en las células ciliadas externas como resultado de la estimulación eléctrica o alteración del medio iónico. La existencia de estos elementos obliga a pensar en cierta participación activa amplificadora de las células ciliadas externas que consume energía y que entraría en juego a bajas intensidades (menos de 40 dB SPL) permitiendo la sintonía final.

Desde hace dos décadas es conocido que pueden ser detectados sonidos de baja intensidad producidos por el oído durante y después de un estímulo sonoro [Kemp1978]. Este sonido, llamado Eco de Kemp, es más que una simple reflexión pasiva del sonido en el canal auditivo, la membrana timpánica y la cavidad aérea del oído medio, siendo el resultado de una respuesta activa de la cóclea que involucra un aporte adicional de energía que se suma a la energía proveniente del sonido estimulante. La capacidad contráctil de las células ciliadas externas sería la base fisiológica de estos sonidos, conocidos como otoemisiones acústicas. Así, las células ciliadas externas que por un extremo se hallan unidas a la membrana tectoria y por el otro a la basilar, serían capaces de transducir la energía mecáni-

ca o eléctrica de manera bidireccional, dando las otoemisiones acústicas como subproducto.

El hecho de que la administración de ototóxicos selectivos (que dañan las células ciliadas externas y no las internas) elimina las otoemisiones acústicas, confirma la relación de las otoemisiones acústicas con las células ciliadas externas. También las otoemisiones acústicas tienen un comportamiento no lineal parecido al que presenta la contracción de las células ciliadas externas. El hecho de que estas células reciban el 90 % de la inervación eferente, contribuye a la hipótesis que las células ciliadas externas son el origen de las otoemisiones acústicas. La sección de esa vía eferente produce la desaparición de las otoemisiones acústicas.

- **Membrana tectoria:** Se trata de la supraestructura que cubre el órgano de Corti. Es una membrana acelular constituida por una capa superficial fibrosa y una capa profunda gelatinosa. Se puede dividir en 3 segmentos: segmento interno, que reposa sobre las células interdentes; segmento medio, que se extiende desde el limbo hasta las células de Hensen en la porción más externa del órgano de Corti y en su extremidad más periférica, aún hay una tercera zona llamada marginal, muy estrecha, pero en la que cabe estudiar 2 zonas: banda marginal o reborde de la membrana, y la red marginal, que es una formación reticulada que desde la banda marginal salta hacia abajo uniéndose a las extremidades de las células de Deiters más externas, y a veces, a las células de Hensen. La red marginal representa la zona de unión de la membrana tectoria con el órgano de Corti. En la cara inferior de la membrana tectoria existen ciertas estructuras dependientes de ella: en la zona más interna tenemos la banda de Hensen que cubre las células ciliadas internas y la membrana de M. Hardesty, que se sitúa sobre las células ciliadas externas [Ciges1986]. Ésta se continua con la red marginal siendo inconstante. La composición de la membrana tectoria está integrada por finas fibrillas y sustancia amorfa. La unión de los cilios de las células ciliadas externas a la membrana de Hardesty fue descrita ya hace tiempo. No ocurre lo mismo con las células ciliadas internas, donde el contacto no está claro.

1.2. Percepción del sonido en sujetos normoyentes

El sonido, como se ha indicado anteriormente, es una onda de presión que se propaga normalmente a través del aire. El oído recoge la onda acústica en el tímpano, y la vibración de éste es transmitida hasta el oído interno. La forma de realizarse la transducción auditiva en el oído interno determina los aspectos de la señal de audio que el oído es capaz de analizar y percibir. Son muchas las hipótesis que se han barajado desde los primeros estudios sobre el órgano de Corti para explicar el mecanismo de la percepción coclear y que fueron siendo modificados en consonancia con los nuevos descubrimientos anatómicos que se iban produciendo en las distintas épocas.

1.2.1. Codificación de la información sonora

Codificación del tono

Gracias a los grandes avances sobre histología de la cóclea de la primera mitad del siglo XIX realizados por Huschke, Reissner, Corti, etc. y a los trabajos sobre acústica de Fourier y Ohm, se formula la *teoría de la resonancia de Helmholtz*: dicha teoría defendía que el oído era capaz de analizar los componentes de los sonidos complejos como si se tratara de un instrumento de cuerda, de forma que ciertas "cuerdas" contenidas en el oído interno vibrarían por resonancia de acuerdo con la frecuencia del sonido que reciben. El descubrimiento posterior de la escala media, hizo que la teoría de la resonancia fuera cuestionada y surgiera la *teoría telefónica*, que no aceptaba la posibilidad de análisis del sonido por parte de la cóclea y en donde todas las células sensoriales podían estar afectadas por cada sonido, simple o complejo y, a través de ellas, las ondas sonoras serían transmitidas en vibración nerviosa. Se observó que esta teoría era inviable, al menos en su forma pura, porque el nervio no tiene capacidad de conducir muchos de los impulsos que recibe por la elevada frecuencia de éstos. Pero fueron los trabajos de von Békésy [Békésy1960], los que demostraron de forma casi definitiva el *principio place* o de localización del tono en la cóclea, que le valieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología. Este principio es la base de la *place theory*.

La *place theory* mediada por la onda viajera de von Békésy podría enunciarse diciendo que: "Para cada frecuencia existe una zona determinada del órgano de Corti y dicha zona da lugar a una sensación precisa de tono". Sugiere que las distintas alturas tonales se codifican

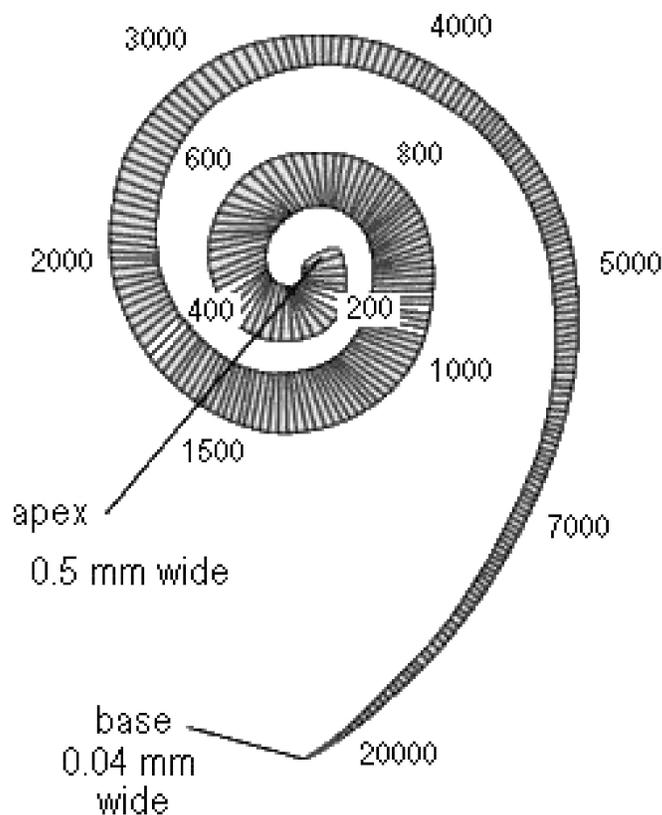


Figura 1.6: *Puntos de máxima estimulación en la cóclea para distintas frecuencias (en Hz) [Battey2003].*

como lugares distintos de vibración máxima a lo largo de la membrana basilar. Esta teoría confirma la tonotopía de la cóclea, asumiendo que los sonidos más agudos estimularían la base mientras que los graves actuarían sobre el ápex. En la figura 1.6 pueden observarse los puntos de máxima estimulación. Bekesy observó que el cambio progresivo de las características físicas de la membrana basilar a lo largo de la cóclea, desde la ventana oval al helicotrema (de estrecha a ancha, de rígida a elástica y de delgada a gruesa), era un factor determinante de la velocidad de desplazamiento y la amortiguación de la onda que se generaba en el canal coclear cuando se está percibiendo algún sonido.

Ante tonos de alta frecuencia (agudos), se observa que sólo la porción de la membrana basilar cercana a la ventana oval resulta estimulada. Para tonos de baja frecuencia, la zona de la membrana basilar que recibe mayor estimulación es el extremo cercano al helicotrema. Es la zona más alejada de la ventana oval y se comunica con el oído medio. En las frecuencias

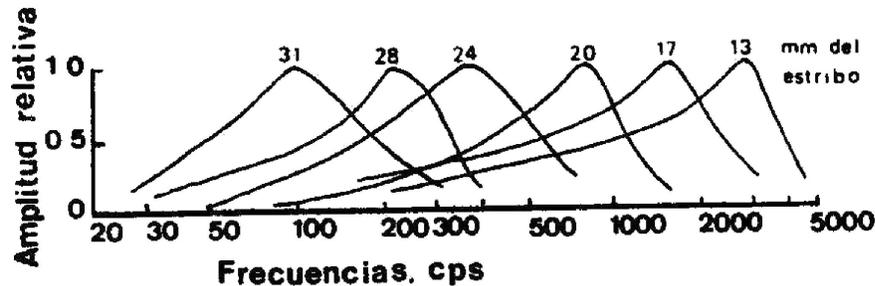


Figura 1.7: Respuesta de 6 puntos de la cóclea a la frecuencia. Cada punto responde a una amplia gama de frecuencias a altas intensidades [Bekesy1960].

muy graves puede considerarse que toda la membrana basilar entra en vibración, motivo por el cual la teoría del lugar (*place theory*) se considera insuficiente para explicar la codificación de este tipo de frecuencias.

En los planteamientos más actuales sobre los mecanismos de codificación tonal se destaca el importante papel de los receptores del oído interno (celulas ciliadas) que actúan como pequeños amplificadores que potencian la sensibilidad coclear, cada uno de ellos sintonizado a una determinada frecuencia, con capacidad para producir la máxima respuesta ante la llegada de la estimulación correspondiente. Se habla pues, de una serie de filtros de frecuencias, ordenados espacialmente a lo largo de la membrana basilar (tonotópicamente), las altas frecuencias situadas cerca de la entrada de la cóclea y las bajas en el extremo opuesto o helicotrema. Estos filtros tienen distinto ancho de banda, más estrecho para tonos graves y más ancho para agudos (ver figura 1.7).

Aunque la *place theory* es congruente con fenómenos psicoacústicos, como el emmascaramiento auditivo y la resolución de frecuencia (capacidad del sistema auditivo para separar los posibles componentes de un estímulo complejo), se ha comprobado que esta teoría no es válida en su totalidad. Es cierto que los sonidos de frecuencias distintas estimulan zonas diferentes de la cóclea. Pero el que esas localizaciones den lugar a sensaciones determinadas de tonalidad es falso. Una prueba lo constituye, el que al eliminar el componente fundamental y los armónicos más graves de un sonido complejo, dejando los más agudos, éstos estimulan zonas basales de la cóclea y sin embargo producen la misma sensación grave que el sonido completo.

Para explicar las limitaciones de la *place theory*, surge la teoría temporal de codificación

del tono. Según esta teoría, la codificación del tono se basa en la tasa global de descarga en el nervio auditivo. Esta teoría da cuenta de cómo es posible la codificación de los tonos graves que, en las propuestas iniciales de la teoría del lugar, no quedaban satisfactoriamente explicados, ya que las frecuencias por debajo de los 1000 Hz de hecho, parecen estimular toda la membrana basilar de forma casi uniforme.

Para las señales cuya frecuencia fundamental es muy inferior a la tasa máxima de disparo, los disparos en las neuronas se sincronizan, teniendo lugar en los instantes en los que la señal tiene más energía. Mediante este mecanismo, la frecuencia fundamental queda representada en el patrón temporal de actividad en el nervio auditivo. Así, la frecuencia fundamental se puede percibir a través del patrón temporal de estimulación.

Podríamos concluir que la cóclea, en realidad funciona por dos mecanismos diferentes: el principio tonotópico y el de la temporalidad del estímulo o periodicidad del tono. Estas dos propuestas teóricas se complementan para poder explicar la codificación de la información tonal: en las frecuencias bajas, hasta aproximadamente 1000 Hz, operaría la teoría de la descarga y, a partir de aquí la teoría tonotópica. Por encima de los 1000 Hz, las teorías temporales no pueden explicar satisfactoriamente la codificación de los tonos agudos.

Codificación de la intensidad

En la actualidad se considera que hay dos mecanismos interrelacionados de codificación de la intensidad: la tasa de disparo de las neuronas (a mayor intensidad se produzcan descargas a tasas más elevadas) y el número de neuronas activas.

Para una determinada frecuencia, a medida que la intensidad aumenta (mayor amplitud del estímulo), las neuronas sintonizadas con dicha frecuencia descargan con mayor rapidez, pero no pueden superar el nivel de aproximadamente 40 dB por encima de su umbral. La saturación de la neurona sintonizada impone un límite a la tasa de descargas que es capaz de realizar. En este punto, si el sonido tiene la presión suficiente, desencadenará la respuesta de otras neuronas adyacentes, con un umbral superior para este sonido ligeramente distinto y, de este modo, la codificación de sonidos intensos queda reflejada en el número de neuronas que están descargando.

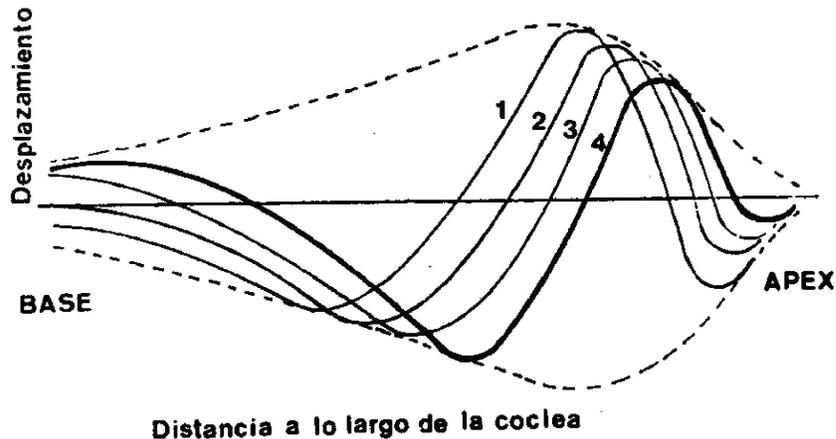


Figura 1.8: Onda viajera de von Békésy. La línea punteada constituye la envolvente.

1.2.2. Micromecánica de la cóclea

Cuando la cadena osicular vibra, la platina del estribo desplaza con su movimiento la perilinfa. Como los líquidos no son compresibles, al penetrar la platina el tímpano secundario se desplaza hacia afuera, es decir, el movimiento de las ventanas está desfasado. Si se movieran en fase sería imposible toda vibración en el oído interno, siendo el tímpano secundario, situado en la ventana redonda, el punto débil que permitiría la vibración. La vibración mecánica que penetra en la rampa vestibular es transmitida al canal coclear en virtud de la elasticidad de todo el conjunto de la escala media; la endolinfa es conmovida al tiempo que entra en vibración la membrana basilar. Los sonidos que alcanzan el oído interno determinan pues, un movimiento en la membrana basilar a modo de onda que siempre avanza desde la base hasta el ápex, dando lugar a lo que se conoce como onda viajera de von Békésy (véase figura 1.8). La ondulación de la membrana basilar es máxima, según la frecuencia del sonido, en algún punto o zona de la cóclea, y serían las células ciliadas de dicha localización las que se activarían.

Cuando se comparó la selectividad frecuencial de la membrana basilar con la de las fibras aisladas del nervio coclear, y después con la de las células ciliadas, se comprobó que la membrana basilar está aparentemente peor sintonizada para las frecuencias que las fibras nerviosas [Kiang1965]. Esto hizo pensar que entre la membrana basilar y la fibra nerviosa

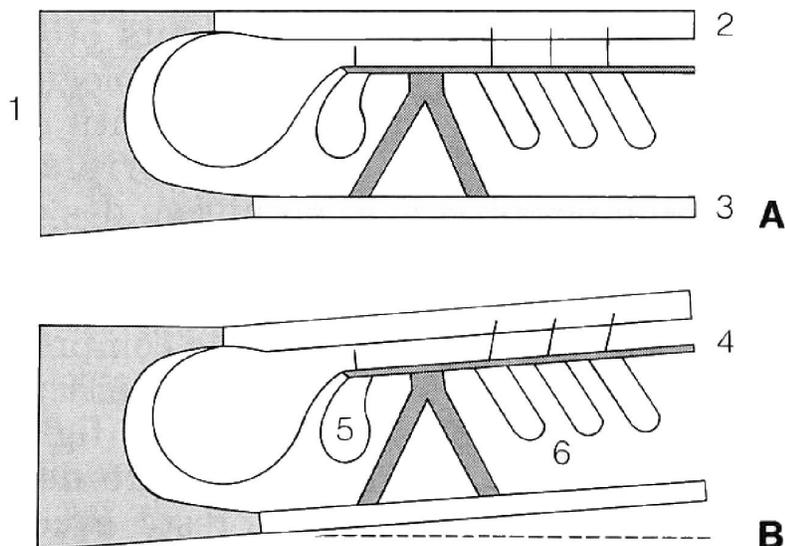


Figura 1.9: *Mecanismo pasivo de la mecánica coclear: (1) columela; (2) membrana tectoria; (3) membrana basilar; (4) lámina reticular; (5) célula ciliada interna; (6) célula ciliada externa. (A) en reposo; (B) en movimiento*

debía haber “un segundo filtro” que afinara la respuesta y que se creía relacionado con las células ciliadas externas. Hoy día el concepto de este segundo filtro tiende a ser sustituido por un mecanismo de amplificación que comentaremos más adelante.

El órgano de Corti sigue pasivamente (mecanismo pasivo de la mecánica coclear) los movimientos que le impone la vibración de la membrana basilar perpendicularmente a su superficie. La membrana basilar y membrana tectoria se comportan como dos láminas rígidas que pivotan alrededor de dos ejes paralelos pero desplazados. Así, los cilios de las células ciliadas son sometidos a cizallamiento entre la lámina tectoria y la lámina reticular solidaria con la membrana basilar. La membrana tectoria transforma la vibración de la membrana basilar perpendicular a la lámina reticular en un movimiento transversal de cizallamiento de los cilios del ápex celular como observamos en la figura 1.9. Esta inclinación de los cilios induce la apertura de canales iónicos de potasio de la célula provocando su despolarización.

Mientras parece claro, a la vista de estos datos, el mecanismo de activación de las células ciliadas externas, no lo parece tanto en lo que a las células ciliadas internas se refiere, postulándose que el desplazamiento del polo apical del conjunto de las células ciliadas externas sobre el plano de la tectoria debe crear corriente de endolinfa que estimularía a las

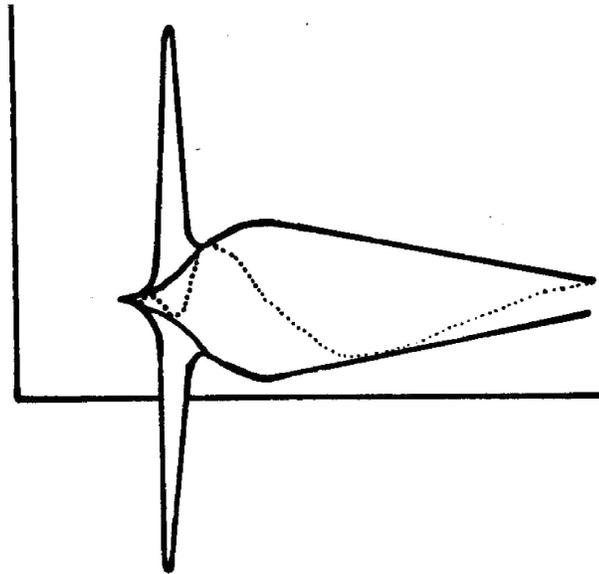


Figura 1.10: *Mecanismo activo de la mecánica coclear: amplificación de la onda viajera debida a las células ciliadas externas*

células ciliadas internas, responsables directas de la sensación sonora. Las células ciliadas externas actuarían como amplificadoras y afinadoras [Davis1983], mediante un proceso que sería activo (mecanismo activo del órgano de Corti) que consumiría energía, posibilitado por sus características histológicas. Sobre la envolvente de la onda sonora, hay que añadir un pico correspondiente a la amplificación coclear, como observamos en la figura 1.10. Este concepto de amplificador coclear viene a sustituir al de segundo filtro antes comentado.

Los ototóxicos que destruyen las células ciliadas externas producen una amputación de los picos antes mencionados. A pesar del papel amplificador de las células ciliadas externas, la capacidad de cada unidad célula-nervio para mediar las intensidades, es muy limitada, alcanzándose muy pronto el nivel de saturación (entre 20 y 50 dB). A partir de dicho nivel, la unidad no produce más descargas y si la intensidad del sonido sigue aumentando se reclutarán fibras nerviosas vecinas.

1.2.3. Mecanismos de transducción y fenómenos bioeléctricos

Se acepta que las células ciliadas de la cóclea son las responsables de la transformación de la vibración mecánica en fenómenos electroquímicos, que preceden a la generación de

impulsos nerviosos. Esta transformación es lo que se conoce como transducción. En pocas palabras, el desplazamiento de los cilios sensoriales (vibración mecánica) produce una respuesta en dichas células, que determina la liberación de un neurotransmisor en el área presináptica de la célula, que generará el impulso nervioso en el nervio coclear.

Pero antes de analizar el problema de la transducción y de los fenómenos eléctricos implicados, sería conveniente saber cuál es la actividad eléctrica en reposo del órgano de Corti. Un electrodo colocado en el ductus coclear registra un potencial positivo de unos 80 mV, conocido como potencial endococlear. Al mismo tiempo, en el interior de las células ciliadas, hay un potencial negativo de 60 a 80 mV. Es decir, entre las células ciliadas y el ambiente exterior existe una diferencia de potencial de unos 140 - 160 mV.

La hipótesis más difundida sobre la transducción es la de Davis: hipótesis de la batería o de la modulación de la resistencia. Los esterocilios de la célula ciliada serían deflexionados por el movimiento de la membrana basilar, que crearía una modificación de la resistencia de la membrana en el ápex, dando lugar a un cambio de esa diferencia de potencial antes mencionada (potencial de receptor). Esta alteración provocaría la liberación del neurotransmisor que daría lugar a la puesta en marcha del impulso nervioso.

Los fenómenos eléctricos que tienen lugar durante la estimulación los podemos estudiar colocando un electrodo en cada lado del ductus coclear: uno en la ramba timpánica y otro en la vestibular.

El primer fenómeno a observar es una actividad sin latencia eléctrica que reproduce la frecuencia del estímulo (potencial microfónico) y, el segundo, un cambio en la línea de voltaje conocido como potencial de sumación. Los potenciales microfónico y de sumación se registran simultáneamente y se generan, básicamente, en las células ciliadas externas, pues cuando éstas son destruidas se reducen y alteran considerablemente. Es difícil establecer el papel de estos potenciales cocleares en el proceso de transducción, existiendo dos posibilidades a considerar:

- La primera es que esos potenciales cocleares o los acontecimientos intracelulares que éstos reflejan, medien la liberación del neurotransmisor desde la zona presináptica hasta el polo neural de la célula.
- En la segunda posibilidad, los potenciales cocleares serían meros epifenómenos en el proceso de transducción. La microfónica coclear y el potencial de sumación se produ-

cirían a consecuencia del proceso de transducción e indicarían la actividad del receptor, pero sin participar en el proceso. En favor de esta segunda posibilidad, está el hecho de que los potenciales se generan en las células ciliadas externas, las cuales precisamente poseen una muy pobre inervación aferente. Por esto no sería descabellado pensar que estos potenciales estuvieran al servicio de la estimulación de las células ciliadas internas.

Tras la producción de estos fenómenos se genera el potencial de acción del nervio que se puede registrar en la vecindad de la cóclea tal como se hace con fines clínicos. El potencial así recogido se denomina potencial de acción compuesto pues representa la actividad global del nervio. El potencial de acción compuesto consta de dos ondas negativas N1 y N2, la primera de mayor amplitud, separadas por una onda positiva, P1. La amplitud aumenta con la intensidad del estímulo, pues como decimos, este potencial es una respuesta global del nervio, y a medida que aumenta la intensidad actúan más unidades neurales. A altas intensidades y máximas amplitudes se observan menores latencias, apareciendo el potencial de acción 0.5 ms después del estímulo. A intensidades próximas al umbral, la latencia es más larga.

En la figura 1.11 se esquematiza la suma de los tres potenciales generados por el estímulo sonoro: Los microfónicos cocleares, el potencial de sumación y el potencial de acción generan la onda compleja que se registra en las proximidades del oído interno.

Además de registrar el potencial de acción en la vecindad de la cóclea, es posible realizar un registro directo en el nervio o incluso de fibras aisladas. Colocando un electrodo en una fibra del nervio coclear se ha comprobado que existe una distribución tonotópica, de forma que cada fibra tiene una frecuencia característica a la que responde en el umbral (selectividad frecuencial). Manteniendo el electrodo en tal fibra, se observa que si se estimula el oído con otra frecuencia en el umbral, no responde; pero si se continúa aumentando la intensidad la frecuencia más cercana termina por responder, es decir, débiles incrementos de intensidad en frecuencias cercanas producen descarga de la fibra en cuestión. Esto permite el diseño de las llamadas *tuning curves* o curvas de sintonización neural de cada fibra nerviosa. Estas curvas aparecen mejor afinadas o sintonizadas a las frecuencias que las de la membrana basilar gracias al efecto de las células ciliadas externas. Cada *tuning curve* tiene dos partes: un pico y una cola representados en la figura 1.12. El vértice del pico corresponde a la frecuencia característica y es precisamente éste, lo que aportan las células ciliadas externas como

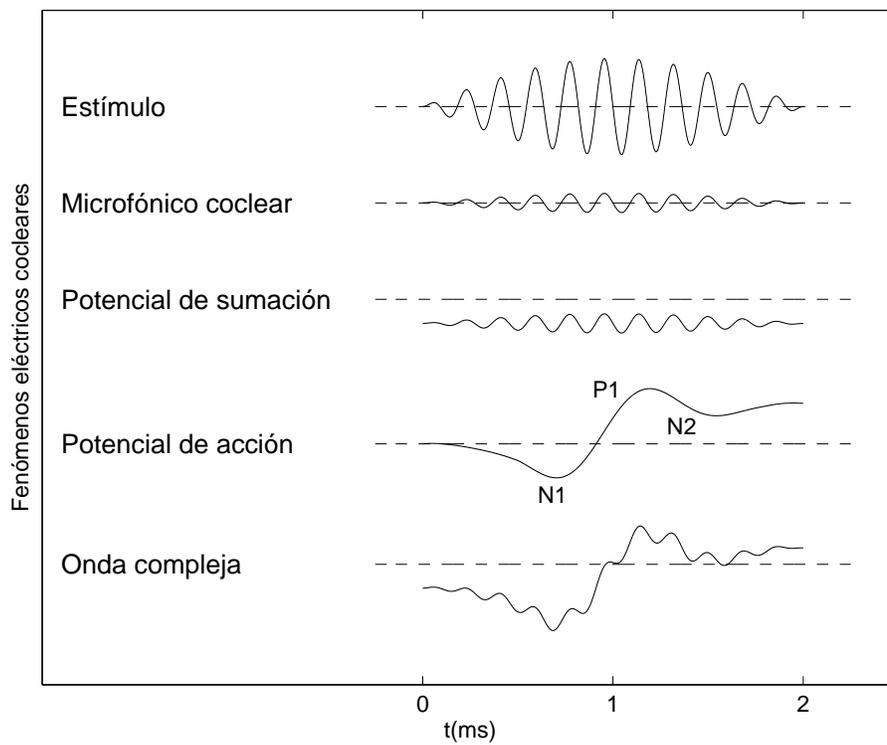


Figura 1.11: Fenómenos eléctricos cocleares: estímulo, microfónicos cocleares, potencial de sumación, potencial de acción y onda compleja

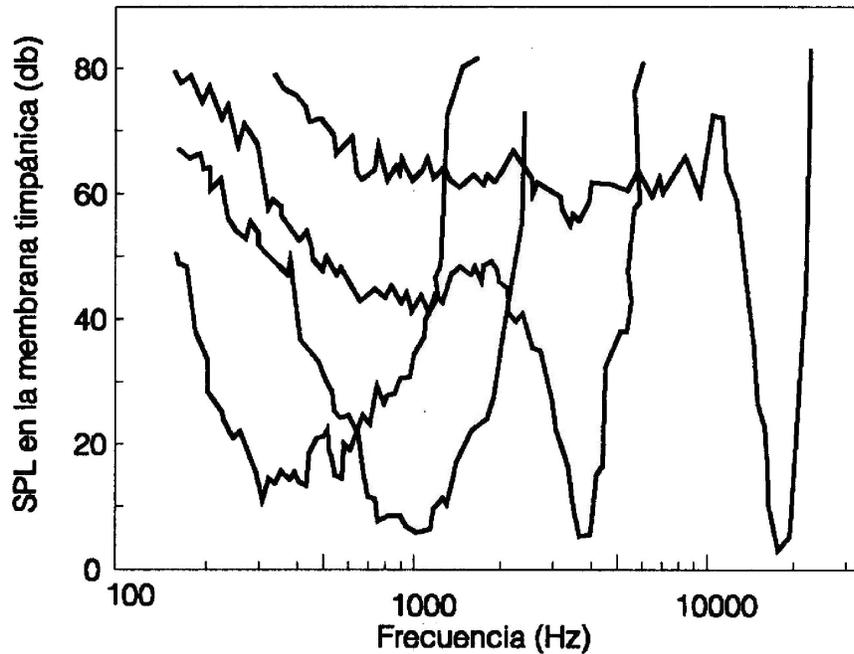


Figura 1.12: *Curvas de sintonización neural (tuning curves) en una cóclea sana de un gato [Kiang1974] [Kates1993].*

amplificadoras. De hecho, cuando se destruyen estas células desaparece el pico de la tuning curve, adquiriendo una forma más roma, como se observa en la figura 1.13 [Harrison1981]. Dentro del pico, pequeños incrementos de intensidad hacen entrar por dicha unidad sonidos vecinos. Cuando se pasa a la cola, se admiten muchos más sonidos de frecuencia cada vez más alejada a intensidades cada vez más elevadas.

Cada fibra neural, representada por su tuning curve, es un filtro estrecho en el umbral y ensanchado a medida que nos alejamos de éste. Las colas de las tuning curves se superponen entre sí en gran medida, lo que quiere decir que a altas intensidades la cantidad de frecuencias que pueden entrar por una sola fibra nerviosa es considerable, o dicho de otra forma, a altas intensidades una frecuencia puede usar muchos filtros neurales. Estas curvas tienen diferentes particularidades dependiendo de su frecuencia característica. En las frecuencias graves, las curvas adoptan la forma de una V bastante abierta a ambos lados con escasa separación entre pico y cola, pero a partir de 1.000 Hz, se va marcando más la diferencia, recordando su forma al símbolo matemático de la raíz cuadrada invertido. Las colas de las fibras sintonizadas a frecuencias muy agudas se prolongan hacia los graves, teniendo nula

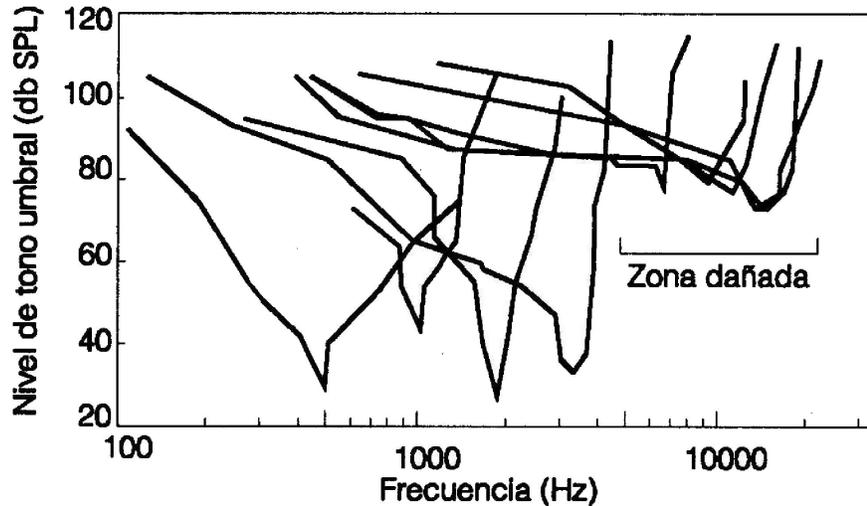


Figura 1.13: *Curvas de sintonización neural con lesión de células ciliadas externas, pertenecientes a un gato. Gráfica modificada de [Kiang1974] [Kates1993].*

capacidad para admitir frecuencias más agudas que la suya característica, como se aprecia en la figura 1.12.

La disposición de estas tuning curves ha permitido explicar algunas particularidades de la patología auditiva. En las hipoacusias cocleares por ototóxicos se comprobó que las tuning curves elevan su umbral, perdiendo su pico, a la vez que sufren un ensanchamiento. En la patología retrococlear (provocada por daños en las vías nerviosas entre la cóclea y el cerebro), acontece una desaparición de unidades neurales, con lo que los sonidos penetrarán por las vecinas indemnes a una mayor intensidad. Generalmente se utilizarán las unidades neurales de frecuencias más bajas. Esto explica la caída de los tonos agudos en este tipo de hipoacusia y la distorsión a consecuencia de la pérdida de unidades, aunque ésta sea menor que en las cocleares. Por ello, las hipoacusias retrococleares, pero sobre todo las cocleares, traen consigo una disminución de la inteligibilidad de la voz.

1.2.4. Características de la audición humana

El rango espectral audible por el ser humano se extiende entre 20 Hz y 20 kHz. La resolución espectral del oído humano (o capacidad para percibir como diferentes dos tonos de frecuencias distintas) está determinada por el número de células ciliadas, neuronas y termi-

naciones nerviosas en la cóclea y su disposición a lo largo de la cóclea. En la cóclea hay alrededor de 40.000 terminaciones nerviosas. Su disposición permite una resolución espectral próxima a 1/10 de tono, o lo que es equivalente, un oído entrenado sería capaz, por ejemplo, de distinguir tonos de 450 Hz y 455 Hz.

La percepción de la intensidad se basa en la tasa de descarga del nervio coclear, relacionada con el mayor o menor desplazamiento vibratorio de las distintas particiones cocleares y la capacidad de análisis frecuencial de la cóclea. Las neuronas responden a una frecuencia característica a baja intensidad. Cuanto mayor sea la intensidad del sonido peor es la discriminación frecuencial en la cóclea y un mayor número de fibras se activarán. La distribución y disposición de las células ciliadas a lo largo de la cóclea y su inervación permite que un oído entrenado sea capaz de percibir diferencias de intensidad próximas a 1 dB.

La señal de audio no es estacionaria, es decir, sus propiedades (distribución espectral de la intensidad) no son constantes, sino que varían en el tiempo. El oído puede percibir estas variaciones gracias a la respuesta dinámica de las células ciliadas y del nervio auditivo. De este modo, el patrón de estimulación que transmite el nervio auditivo varía en el tiempo de acuerdo con la evolución temporal de la señal de audio, y más concretamente, con la evolución temporal de la intensidad en cada componente de frecuencia de la señal.

Debido al proceso de generación de potenciales de acción, tanto las neuronas como las células ciliadas, tras haber producido una descarga, necesitan un tiempo de repolarización antes de estar en condiciones de producir una nueva descarga. Esto limita el número de disparos por unidad de tiempo que pueden realizar las células ciliadas o las neuronas. La tasa máxima de disparo en las neuronas del nervio auditivo se sitúa en torno a 400 o 500 disparos por segundo. De este modo, el patrón de estimulación que transmite el nervio auditivo puede representar variaciones de las propiedades espectrales de la señal de audio cuando éstas tienen asociados tiempos característicos muy superiores a 2 milisegundos. La resolución temporal del oído queda por tanto limitada por la tasa máxima de disparo de las células ciliadas y las neuronas del nervio auditivo.

Existen, como ya hemos mencionado anteriormente, dos mecanismos de percepción de la frecuencia: el descrito por la teoría tonotópica (según el cual la frecuencia se percibe a partir de la localización a lo largo de la cóclea de las fibras nerviosas que transmiten el estímulo) y el descrito por el principio de codificación temporal (según el cual, la frecuencia fundamental se extrae a partir del patrón temporal de estimulación en las fibras transmisoras de

estímulos). Debe destacarse que el entrenamiento auditivo permite, en sujetos con audición normal, mejorar tanto la resolución espectral tonotópica como la obtenida de la codificación temporal.

1.2.5. Clasificación de las deficiencias auditivas

La pérdida de audición (hipoacusia) puede clasificarse atendiendo a tres criterios:

1. Momento de adquisición

- **Prelocutiva**

Se denomina sordera prelocutiva a aquella que ha sido adquirida antes de los tres años de edad, aunque en muchas ocasiones sería más correcto hacer esta clasificación atendiendo al nivel de desarrollo lingüístico alcanzado.

- **Perilocutiva**

Este término se utiliza para designar a sorderas adquiridas entre los tres y seis años de edad.

- **Postlocutiva**

Esta denominación se utiliza para designar aquellas sorderas que se adquieren cuando ya se haya desarrollado el lenguaje.

2. Localización

- **Sordera de transmisión**

La alteración de la transmisión del sonido se produce en el oído externo o en el oído medio.

- **Sordera neurosensorial**

Son aquellas en las que la lesión está localizada en los receptores sensitivos (células ciliadas) de la cóclea, acompañadas de fenómenos de degeneración retrógrada del nervio auditivo.

- **Sordera retrococlear**

Ocasionadas por lesiones en la vía auditiva y nervio coclear.

- Sordera mixta

Cuando existe al mismo tiempo una sordera de transmisión y neurosensorial.

- Sordera central

Son aquellas en las que la lesión está localizada en el sistema nervioso central.

3. Grado de intensidad

- Normoaudición

El umbral de la audiometría tonal no sobrepasa los 20 dB en la gama de frecuencias conversacionales. Éste es el umbral de un oído que no sufre ningún tipo de pérdida auditiva.

- Hipoacusia leve

Este tipo de pérdida puede hacer más difícil la comunicación, especialmente en ambientes ruidosos, pero no impiden un desarrollo lingüístico normal, es decir, no produce alteraciones significativas en la adquisición y desarrollo del lenguaje. El grado de pérdida se encuentra entre los umbrales de 20 y 40 dB.

- Hipoacusia moderada

La pérdida auditiva se sitúa entre 40 y 70 dB. El individuo tendrá problemas para la adquisición del lenguaje, por lo que es necesaria la adaptación de una prótesis, así como la intervención logopédica. Por norma general, podrán adquirir el lenguaje por vía auditiva.

- Hipoacusia severa

La pérdida auditiva se sitúa entre 70 y 90 dB. Esta pérdida supone importantes problemas para la comunicación hablada y para la adquisición del lenguaje oral. La voz no se oye, a no ser que ésta sea emitida a intensidades muy elevadas. Las personas con este grado de sordera necesitan el apoyo de la lectura labial, y para ellas, es imprescindible el uso de audífono y el apoyo logopédico para el desarrollo del lenguaje.

- Hipoacusia profunda

La pérdida auditiva supera los 90 dB. Esta pérdida provoca alteraciones importantes en el desarrollo global del niño; afecta a las funciones de alerta y orientación, a la estructuración espacio-temporal y al desarrollo intelectual y del niño.

Será imprescindible el uso de audífonos o implante coclear, una enseñanza intencional y sistemática del lenguaje.

- Cofosis

La cofosis supone la pérdida total de la audición. Los restos auditivos se sitúan por encima de los 120 dB, aunque en muchas ocasiones una pérdida superior a los 100 dB, implica una auténtica cofosis funcional.

1.3. El implante coclear

Los implantes cocleares han supuesto una revolución en el tratamiento de las hipoacusias severas y profundas. Durante las últimas décadas, y más especialmente en los últimos 10 años, los implantes cocleares han evolucionado considerablemente, convirtiéndose en una solución eficaz para numerosos casos de hipoacusia.

El principio de esta metodología reposa en la transformación de sonidos y ruidos ambientales en energía eléctrica, capaz de actuar sobre las aferencias del nervio coclear. El implante sustituye el proceso de transducción y fenómenos bioeléctricos que se producen en la célula ciliada para transmitir la información auditiva al nervio coclear, teniendo como condición la presencia de neuronas funcionales en el nervio auditivo.

1.3.1. Historia

El interés por las aplicaciones biológicas de la electricidad con fines médicos no es nuevo. Luigi Galvani (1737-1798) observó que dos metales diferentes, colocados en un baño acuoso, podían provocar la contracción de los músculos del muslo de una rana [Galvani 1791] [Entralgo 1973].

Alessandro Volta (1745-1827) inventa la primera pila eléctrica, llamada pila de Volta, y prueba a estimular con ella los ojos, la lengua y los oídos. En su propio oído, en el canal auditivo externo, colocó dos electrodos con puntas redondeadas e hizo pasar entre ellos una corriente, teniendo como consecuencia sensaciones auditivas. En 1800, comunicó en una carta al presidente de la Royal Society: “En el momento que cerré el circuito comencé a sentir un sonido, mejor dicho un ruido...lo seguí sintiendo incesantemente mientras mantuve pasando la corriente...cesó inmediatamente que interrumpí el paso de la corriente” [Gillispie 1972].

No se registraron avances considerables hasta que en 1937 Stevens acuñara el concepto de la “audición electrofónica”. Este tipo de audición se produce cuando una corriente eléctrica alternante es transmitida a la piel por un electrodo. El electrodo y la superficie de la piel actúan a modo de placas de un micrófono condensador, de manera que las vibraciones auditivas resultantes son transmitidas a la cóclea a través de la vía aérea y la vía ósea. El resultado final es la sensación auditiva. Ahora bien, tener una cóclea en estado normal o casi normal es una condición “sine qua non” para experimentar la sensación auditiva, de ahí que la estimulación electrofónica no sea de ninguna ayuda para las personas con trastornos auditivos [Stevens1937].

Andre Djourno en Francia en 1953 inició sus trabajos estimulando con electricidad diversos nervios, insertando electrodos en los mismos [Djourno1953a] [Djourno1953b]. En 1957 es consultado por un otorrinolaringólogo francés, Eyries, sobre la posibilidad de implantar una paciente que había quedado sorda y con parálisis facial como consecuencia de una cirugía previa. La paciente fue implantada el 25 de febrero de 1957 colocándosele un electrodo en el nervio sacular de su oído. La paciente volvió a escuchar sonidos y a comprender algunas pocas palabras, pero con el tiempo dejó de funcionar. Eyries volvió a implantarla con éxito por un tiempo, pero al dejar de funcionar nuevamente, no insistieron y no implantaron más pacientes [Djourno1957] [Eyries1957]. Djourno creía que sus trabajos eran para el beneficio de la humanidad y que por ende, no podía lucrar con los mismos, así que no registró su invención y se negó a vender derechos a firmas comerciales. Posiblemente por esto, cuando se quedó sin fondos para su investigación, no pudo continuar implantando. Sin embargo, Djourno continuó estimulando el oído, dando lugar a lo que hoy en día se conoce como Test de Estimulación del Promontorio, utilizado en la actualidad para saber si el implante coclear tiene posibilidades de éxito, al seleccionar los pacientes. En 1958, Maspétiol, otro médico francés, implantó una paciente de origen vietnamita con resultados similares a los de Djourno [Djourno1958].

En 1960, el premio Nóbel de medicina Georg von Békésy confirmó la teoría de von Helmholtz sobre la tonotopía a lo largo de la membrana basilar. Sus primeras observaciones sobre las vibraciones de la pared coclear demostraron que las frecuencias altas se perciben en la porción basal mientras que las frecuencias bajas se perciben en la porción apical de la cóclea [Békésy1960].

En 1961, William House y James Doyle (House Ear Institute, Los Angeles, EE.UU.) des-

cribieron la aproximación al nervio auditivo a través de una implantación de electrodos en la escala timpánica. Dos pacientes se sometieron a una serie de pruebas de estimulación extracoclear e intracoclear y percibieron sensaciones auditivas “agradables y útiles”, aunque al final no fueron capaces de tolerar los implantes, que tuvieron que ser extraídos [Doyle1963].

En 1963, el otólogo alemán Fritz Zöllner (Friburgo) y el fisiólogo Wolf Dieter Keidel (Erlangen-Nürnberg) publicaron un artículo sobre la apertura de la cóclea a través de la ventana redonda. Describieron una colocación idónea de los electrodos que iba desde la escala timpánica hasta la vuelta media de la cóclea y llegaron a la conclusión de que se necesitarían entre 20 y 100 electrodos para transmitir información suficiente para la percepción del lenguaje hablado [Zollner1963].

En 1964, Simmons (Universidad de Stanford, EE.UU.) introdujo un electrodo a través del promontorio y el vestíbulo y lo puso en contacto directo con el segmento modiolar del nervio auditivo. El resultado fue que el paciente fue capaz de detectar la duración de la señal y su tonalidad, al menos parcialmente [Simmons1964].

Durante la década de los sesenta, se produjeron otros avances que contribuyeron al desarrollo de los implantes cocleares. Destacan el progreso en el diseño de marcapasos para el corazón (gracias al mayor conocimiento sobre la biocompatibilidad de distintos materiales, el aislamiento de los electrodos y los efectos de la estimulación eléctrica) y en el campo de la industria espacial (diseños de circuito de tamaño reducido), que contribuyeron a una mayor aceptación de los implantes cocleares a finales de los setenta y principios de lo ochenta.

En 1971, el científico estadounidense Michelson presentó, en una reunión de la American Otological Society (Sociedad Norteamericana de Otología), la investigación que había realizado con humanos. Durante la presentación, Michelson explicó que sometió a cuatro pacientes a una prueba de estimulación eléctrica bajo anestesia local y que, de los cuatro, sólo dos fueron capaces de reconocer cambios de tono. A estos dos decidió insertarles un dispositivo permanente que consistía en un sistema monocanal bipolar que debía colocarse en la escala timpánica. El estímulo eléctrico transferido al receptor era una señal analógica del estímulo acústico. Tras la presentación de Michelson, quedó la duda de si sus pacientes se habían beneficiado del efecto electrofónico del tejido neural restante o más bien de la estimulación directa del nervio auditivo [Michelson1971].

Graeme Clark, original de Melbourne, estudió detenidamente la fisiología de la audición antes de utilizar la estimulación eléctrica del nervio auditivo para tratar de corregir casos

de sordera neurosensorial. A principios del año 1969 ya tenía prácticamente finalizado un trabajo experimental sobre el funcionamiento normal del centro cerebral. Por aquel entonces, científicos de todo el mundo trataban de averiguar si la relación temporal era más importante que la espacial, o viceversa. Si se demostraba que prevalecía la relación temporal, entonces podría utilizarse un implante de electrodo único. A mediados de la década de los setenta, el dispositivo de electrodo único ganó popularidad y muchos pensaron que los sistemas de electrodos múltiples, sin duda más complejos, pronto desaparecerían. No obstante, esto no desanimó a Graeme Clark, que estaba firmemente convencido de las posibilidades de los sistemas de electrodos múltiples. Ahora sabemos que Clark estaba en lo cierto y de hecho la práctica totalidad de los dispositivos de electrodo único han desaparecido.

En los años 1978 y 1979 Graeme Clark implantó a sus primeros tres pacientes con sordera profunda. El sistema de electrodos estaba compuesto por veinte tiras individuales de papel platino envueltas alrededor de un cilindro de silicona con los conductores de los anillos que se encuentran en el interior del cilindro. De los veinte anillos diez eran electrodos activos. Los electrodos estaban conectados a un receptor/estimulador subcutáneo [Clark1981].

Chouard empezó a investigar en este campo a principios de la década de los setenta en París. En 1975 ya afirmaba haber implantado dispositivos multicanales en 21 pacientes (dispositivos de entre 5 y 7 electrodos monopares conectados a un parche de teflón percutáneo). Los electrodos fueron introducidos en la cóclea a través de la fosa media y el hueso mastoideo. Debido a una infección cutánea fue preciso retirar los parches de teflón a todos los pacientes transcurridos entre 6 y 18 meses de la inserción del implante. Los cables fueron enterrados subcutáneamente [Chouard1983] [Chouard1985].

Poco después fue diseñado un nuevo dispositivo transcutáneo compuesto de 8-12 electrodos monopares, que Chouard se encargó de implantar a 22 nuevos pacientes antes de agosto de 1978.

En Austria, concretamente en Viena, Ingeborg Hochmair, Erwin Hochmair (co-fundadores de la empresa MED-EL) y Kurt Burian desarrollaban por esas mismas fechas un nuevo sistema de implante coclear. Burian, por ejemplo, implantó a cinco pacientes durante la década de los setenta. Sus primeras dos prótesis fueron sistemas de electrodos multicanales compuestos de ocho electrodos bipares. Los siguientes dos pacientes utilizaron un sistema de seis canales y el quinto paciente uno de cuatro. Este grupo de científicos pensó que serían necesarios entre ocho y doce puntos discretos de estimulación para percibir el lenguaje ha-

blado. Obviamente, las estrategias de circuitos y de codificación del habla no fueron las más indicadas, de ahí que el grupo de Viena optara por buscar una solución más sencilla. El sistema de cuatro canales que diseñaron a continuación estaba compuesto por cuatro pares de electrodos bipolares, que estaban alojados en una cápsula de silicona.

En Inglaterra, Ellis Douek y sus colegas colocaron un electrodo extracoclear en el promontorio que se encuentra cerca de la membrana de la ventana redonda, puesto que no querían arriesgarse a implantarlo en la escala timpánica. Observaron que la información proporcionada a través de la estimulación extracoclear y de la estimulación intracoclear monocanal era semejante. Esto mismo fue confirmado poco después por Fourcin en 1979 [Douek1983].

En 1977, en Suiza, Ugo Fisch, Norbert Dillier y Spillmann insertaron un implante midiolar bipolar compuesto de dos canales y de alambre duro. Este sistema de alambre duro no dio los resultados esperados por lo que el grupo decidió desarrollar un sistema transcutáneo. También comprobaron que la estimulación extracoclear era semejante a la intracoclear cuando se utilizaba un dispositivo monocanal [Dillier1977] [Spillmann1978].

En Alemania, Banfai utilizó inicialmente un dispositivo intracoclear de electrodo único fabricado por el House Ear Institute (EEUU). En un intento por desarrollar un sistema mejor diseñó un dispositivo multicanal intracoclear al tiempo que extraescalar. Lo que hizo fue perforar ventanas individuales para cada uno de los ocho electrodos (algo similar a la técnica de Chouard, aunque en este caso la ventana sólo perforaba la capa endostial, sin necesidad de atravesar la escala timpánica). La conexión percutánea terminó desencadenando muchas complicaciones y de hecho ya no se comercializan ninguno de estos dispositivos, que fueron fabricados en su día por la empresa alemana Hortmann [Banfai1982].

A principios de la década de los ochenta, quedaban importantes cuestiones por resolver:

- Dado que el oído interno tiene unas 6.000 células ciliadas internas y unas 20.000 externas, ¿no resultaría demasiado pobre reemplazarlo por sólo veinte electrodos que estimularan grupos de nervios auditivos?
- Un implante en el oído interno podría dañar precisamente los nervios que se desea estimular
- El habla es demasiado compleja como para presentarla a la porción auditiva del cerebro mediante estímulos eléctricos

- No hay suficientes fibras nerviosas residuales en el oído interno para transmitir la información básica del habla, puesto que se han muerto a raíz de la sordera
- ¿Se está garantizando la seguridad biológica (biocompatibilidad de materiales, proceso quirúrgico atraumático, prevención de laberintitis infecciosa tras la inserción del implante)?
- ¿Cuáles son los efectos a largo plazo de la estimulación eléctrica?
- ¿Durante cuánto tiempo funcionaría el implante? ¿Sería posible reemplazarlo en caso de fallo en el funcionamiento?
- ¿En qué criterios se basa la selección de pacientes?

A lo largo de la década de los ochenta se investigó activamente en este campo en distintos lugares del mundo. En Austria, el Grupo I. & E. Hochmair y Burian seguía utilizando la estimulación monocanal de un sistema intracoclear multicanal. En Bélgica, Peeters, Marquet y Offeciers diseñaron otro sistema intracoclear multicanal, conocido como el dispositivo de Laura, que ya no se comercializa [Peeters1989]. En Inglaterra había tres grupos dedicados a diseñar implantes cocleares: The External Pattern Input (Douek, Fourcin y Moore), The Project Ear Foundation (Morrison y Evans) y The University College Hospital London (Fraser, Graham y Gray). Ninguno de los diseños propuestos se comercializó en el mercado. En Francia, Chouard siguió utilizando el implante multicanal con doce electrodos implantados uno a uno en la escala timpánica a través de doce ventanas. En Suiza, Fisch, Dillier y Spillman, motivados por los resultados obtenidos en la estimulación de la ventana redonda mediante electrodos temporales, desarrollaron un mecanismo monocanal que, sin embargo, nunca llegó a ser comercializado. En Alemania Banfai continuó implantando su propio sistema. A día de hoy todos sus dispositivos han fracasado.

En EEUU, el House Ear Institute de Los Ángeles publicó una revisión detallada de su sistema de electrodos únicos. Lo cierto es que no presentaba variaciones significativas con respecto al de finales de la década de los setenta. Finalmente se introdujeron varias modificaciones y fue la empresa 3M (Minnesota Manufacturing and Mining Company de St. Paul) la que empezó a comercializar el producto. En un momento dado 3M abandonó el negocio y al final fue Cochlear, la que asumió su fabricación. El segundo centro de investigación de implantes cocleares de EEUU F. Simmons y R. White de la Universidad de Stanford

apostó por colocar los implantes en la escala timpánica en lugar del modiolo. Se diseñaron dos sistemas nuevos que, una vez más, no llegaron a ser comercializados. El tercer centro de investigación de implantes cocleares R. Michelson, M. Merzenich y R. Schindler de la University of California, San Francisco utilizó un sistema de ocho electrodos bipolares con un estimulador monocanal y más adelante con un estimulador de cuatro canales. Durante un tiempo, la empresa Storz se dedicó a este negocio pero acabó abandonándolo poco después. Los hallazgos de esta universidad se han materializado en la marca de productos Clarion, fabricados por la empresa Advanced Bionics Corporation. El cuarto centro de investigación de implantes cocleares - D.K. Eddington y D.E. Brackmann de la University of Utah ha estado siempre muy orientado a la investigación [Eddington1978] [Eddington1980].

En Australia, G. Clark y su equipo estudiaron las estrategias de codificación del habla y la codificación en general. Realizaron estudios histopatológicos sobre los efectos del traumatismo postimplantación, la estimulación eléctrica crónica, la infección secundaria del laberinto y la electrolisis de los electrodos. Por otra parte, llevaron a cabo ensayos clínicos a nivel mundial. La empresa australiana Nucleus (en la actualidad conocida como Cochlear) empezó a colaborar estrechamente con el Grupo de Melbourne y en 1982 salió al mercado el primer dispositivo auditivo de Nucleus.

Existen en la actualidad varias fábricas de implantes cocleares, como Nucleus (Australia), MxM (Francia), Advance Bionics (USA) y MedEl (Austria), todos ellos con dispositivos competitivos.

1.3.2. Elementos de un implante coclear

La mayor parte de los sistemas de implante coclear están constituidos por los elementos representados en la figura 1.14. El sistema consta de dos subsistemas, la parte externa y la parte interna, esta última implantada mediante una intervención quirúrgica. La parte externa del equipo consta de un micrófono, el procesador de señal (o procesador de voz), la unidad de baterías y el transmisor de radio frecuencia. La parte interna está formada por un receptor de radio frecuencia-generador de estímulos, un electrodo de referencia (que no está presente en todos los modelos de implante, sólo en los que utilizan estimulación monopolar) y una guía de electrodos que contiene los distintos electrodos y que permite que éstos sean alojados en la cóclea.

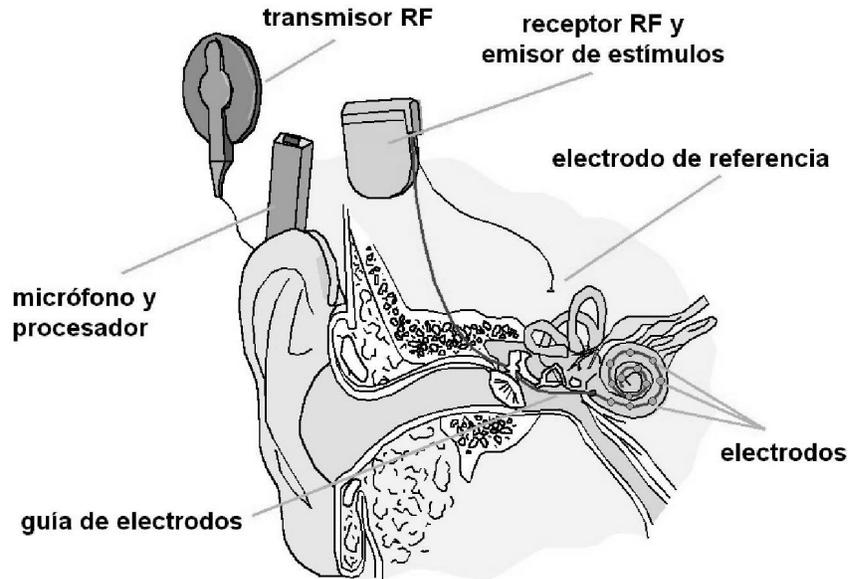


Figura 1.14: *Elementos de un Implante Coclear.*

El papel de cada elemento del sistema se puede comprender fácilmente siguiendo el camino que sigue la señal de audio desde la adquisición hasta la estimulación del nervio auditivo. La señal de audio, una vez adquirida por el micrófono es amplificada y analizada por el procesador. El conjunto de operaciones realizadas por el procesador depende de la estrategia de codificación, y varía bastante de unos modelos a otros, si bien todos los procesadores actuales tienen en común la separación de la señal de audio en distintas bandas de frecuencia, con el objeto de asociar cada banda espectral a un electrodo y por tanto a una región de la cóclea. El procesador, por tanto, calcula con qué intensidad de corriente deberá ser estimulado cada uno de los electrodos en cada instante de tiempo. Esta información es codificada y transmitida junto con la energía eléctrica necesaria para la estimulación eléctrica mediante una transmisión de radio frecuencia, a través de la piel del paciente, hacia la parte interna implantada. Tanto el transmisor como el receptor-emisor de estímulos disponen de sendas antenas de radio que permiten esta transmisión. El receptor-emisor de estímulos recibe la señal radio, la decodifica obteniendo los niveles de estimulación eléctrica en cada electrodo y en cada instante de tiempo, y genera los estímulos cocleares, estableciendo una diferencia de potencial entre el electrodo de referencia y cada uno de los electrodos alojados en la

cóclea (estimulación monopolar) o entre pares de electrodos próximos entre sí (estimulación bipolar).

Tenemos, por tanto, dos tipos de estimulación en los electrodos intracocleares. La estimulación monopolar utiliza un electrodo de referencia común situado fuera de la cóclea, y por cada canal, un electrodo activo dentro de la cóclea. La configuración bipolar utiliza por cada canal una pareja de electrodos intracocleares situados muy próximos entre sí. La pequeña distancia entre electrodos en la configuración bipolar hace que el campo eléctrico quede confinado en una región muy pequeña, lo que permite realizar una estimulación selectiva de una región reducida de la cóclea. Sin embargo esto hace que el número de fibras estimuladas por la pareja de electrodos sea reducido, de modo que para obtener una sensación de estimulación aceptable, se requieren niveles de corriente muy altos en comparación con la estimulación monopolar. La estimulación monopolar tiene el inconveniente de requerir un electrodo adicional de referencia. Debido a que durante la estimulación se produce un flujo de corriente entre los electrodos activos y el de referencia, la estimulación monopolar produce una inyección de corriente en la región donde está alojado el electrodo de referencia, de modo que algunos pacientes notan, durante los primeros meses de utilización del implante coclear, sensaciones táctiles en dicha región del tipo de calambres y picores, que tienden a desaparecer progresivamente. La estimulación monopolar hace que los campos de corriente se distribuyan en una región amplia de la cóclea, permitiendo la estimulación de un gran número de fibras nerviosas y una producción más eficaz de potenciales de acción en el nervio auditivo con menor consumo de corriente.

Los estímulos eléctricos producidos en la cóclea dan lugar a la generación de potenciales de acción en el nervio auditivo, que son transmitidos al cerebro y percibidos e interpretados como sensaciones auditivas o sonidos. La unidad de baterías juega un papel fundamental en todo el proceso, pues debe proporcionar la energía eléctrica necesaria para el procesamiento de señal, la transmisión de radio frecuencia entre las partes interna y externa, y la estimulación eléctrica del nervio auditivo.

En la figura 1.15 se muestra una radiografía de un implante coclear. En ella se puede apreciar el receptor-generador de estímulos, el electrodo de referencia (que en este modelo presenta un contacto trilobulado) y la guía de electrodos que va desde el generador de estímulos hasta la cóclea.

En el receptor-generador de estímulos se aprecia en el centro un elemento circular, que

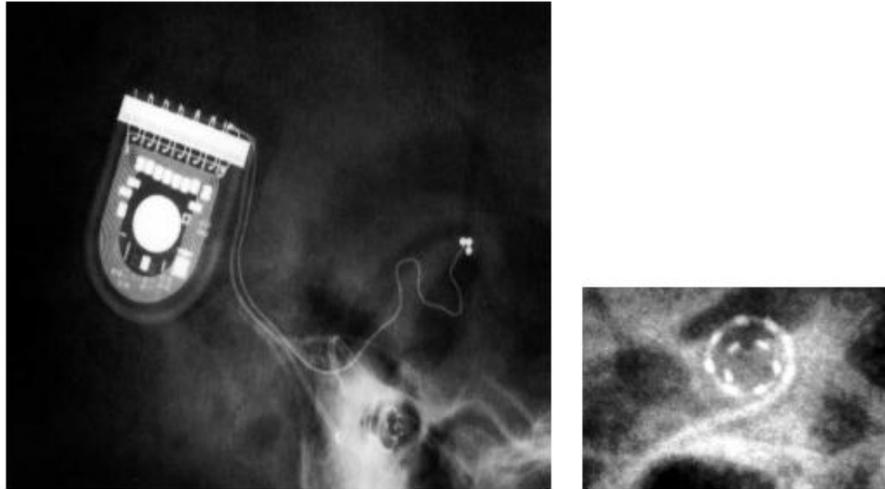


Figura 1.15: *Radiografía de un Implante Coclear (izquierda). Detalle de la guía de electrodos(derecha).*

es un imán, y tiene por objeto mantener adherido y correctamente posicionado el transmisor consiguiendo un correcto acoplamiento de radio frecuencia entre las antenas de las partes externa e interna. En la periferia del receptor se pueden apreciar unas metalizaciones que describen varias espiras y que constituyen la antena. También se ven los distintos elementos electrónicos que incorpora el implante para realizar la decodificación de la señal de radio frecuencia y la estimulación eléctrica en los electrodos. En el extremo de la guía se pueden apreciar los electrodos (unos puntos blancos que siguen la forma de la cóclea).

En la segunda radiografía de la imagen se aprecia un detalle de la guía de electrodos en el interior de la cóclea. En este caso el eje es perpendicular al plano de la imagen y se aprecia la guía con los electrodos describiendo la espiral de la cóclea.

1.3.3. Aspectos de interés en el diseño de implantes cocleares

Los principales aspectos que deben ser considerados en el diseño de los implantes cocleares son el número de electrodos, la tasa de estimulación, la estrategia de codificación, y el consumo, tamaño y peso del procesador.

Número de electrodos y diseño de la guía

Existe cierta controversia en cuanto al número de electrodos que deben tener los sistemas empleados. Si un canal de estimulación no es suficiente para una adecuada percepción de la palabra, entonces ¿cuántos canales son necesarios para obtener altos niveles de comprensión?. Los modelos de implante fabricados hoy día tienen un número bajo de electrodos (entre 8 y 24), muy reducido en comparación con las cerca de 5000 células ciliadas internas y alrededor de 40000 terminaciones nerviosas que hay en la cóclea. Hay varias razones por las que no tiene sentido aumentar excesivamente el número de electrodos. Puesto que los campos eléctricos no están confinados, la corriente eléctrica que inyecta cada electrodo se difunde en una zona amplia de la cóclea, lo que limita la resolución espectral de la cóclea. Por tanto, el hecho de utilizar un número elevado de electrodos no supone mejorar la resolución espectral tonotópica [Ruiz2002a]. Se han realizado numerosos estudios comparativos sobre el rendimiento auditivo en función del número de electrodos. Estos estudios concluyen que a partir de tan solo 4 electrodos se puede obtener un rendimiento aceptable. Al aumentar el número de electrodos, se aprecia una mejora progresiva en el rendimiento auditivo. Esta mejora se satura al llegar a 7 u 8 electrodos, no observándose mejoras por el hecho de utilizar mayor número de electrodos [Brill1997] [Dorman1997]. La utilización de un número elevado de electrodos supone un consumo importante de recursos del sistema (aumenta el número de operaciones de procesamiento de señal, y por tanto el consumo del sistema, el tamaño dedicado a circuitos, el tamaño dedicado a baterías y el peso). Por otra parte, debido al efecto de suma de campos, no se pueden estimular simultáneamente dos electrodos (si se hiciera se produciría una interferencia entre electrodos). Por esta razón, la utilización de un número elevado de electrodos supone repartir la tasa total de estimulación entre un número elevado de electrodos, lo que da lugar a una tasa de estimulación por electrodo excesivamente baja.

Por estos motivos, la fabricación de los implantes de mayor número de electrodos responde más a motivos comerciales que a razones técnicas y se apoya en la idea errónea (aunque muy difundida) de que un implante, por el hecho de incorporar muchos electrodos debe funcionar mejor que uno con menor número de electrodos. De hecho, los implantes con mayor número de electrodos se ven obligados a paliar los inconvenientes asociados mediante diversos mecanismos, que conducen a pérdidas de calidad en determinados aspectos (por ejemplo, estimular en cada ciclo únicamente algunos de los electrodos, de modo que algunos aspectos de la señal de audio no quedan representados, o reducir la tasa de estimulación por debajo

de la tasa de disparo de las neuronas, ocasionando sincronización artificial de los disparos en el nervio auditivo, o mantener la tasa de estimulación alta a costa de solapar parcialmente los estímulos en los distintos electrodos, dando lugar a problemas de suma de campos y la consiguiente pérdida de resolución espectral).

Tasa de estimulación

El siguiente aspecto crítico en el diseño de los implantes es la tasa de estimulación, y como se ha visto anteriormente, está íntimamente relacionado con el número de electrodos que se estimulan en cada ciclo. Se denomina tasa de estimulación al número de descargas que realiza cada electrodo por unidad de tiempo. Para obtener una correcta representación de la señal de audio es importante que la tasa de estimulación sea muy superior a la tasa de disparo de las neuronas (que está situada en torno a 400 ó 500 disparos por segundo) [Wilson1991]. Algunos estudios recomiendan que la tasa de estimulación por electrodo sea entre 2 y 4 veces la tasa de disparo para evitar la sincronización de los disparos con la estimulación eléctrica [Wilson1995]. Si la tasa de estimulación es inferior, el lapso de tiempo entre dos estímulos de un electrodo permite que las neuronas se repolaricen y estén preparadas para un nuevo disparo, de modo que los disparos de todas las neuronas estimuladas por el electrodo se sincronizan con la estimulación del electrodo. La sincronización de los disparos con los estímulos del electrodo impiden que los disparos se sincronicen con los máximos de energía de la señal asociados al tono fundamental, y dificulta o impide la percepción del tono fundamental de la señal de audio basada en el principio de codificación temporal. En estos casos, los pacientes perciben, en lugar del tono fundamental de la señal, un pseudotono fundamental, de frecuencia constante e igual a la tasa de estimulación. Los pacientes que han utilizado procesadores o estrategias con tasas bajas de estimulación muestran frecuentemente un escaso control del tono en el habla si han desarrollado las habilidades lingüísticas después de ser implantados. Una estrategia que se ha utilizado para evitar este efecto en los procesadores de baja tasa de estimulación ha sido estimar la frecuencia fundamental de la señal de audio y estimular con una tasa de estimulación igual a la frecuencia fundamental estimada. De este modo se consigue una percepción por principio de codificación temporal del tono fundamental, aunque con una representación muy pobre de la envolvente de la señal en cada banda espectral. El problema principal de esta estrategia es que, aunque proporciona una representación aceptable del tono fundamental cuando la voz es pronunciada en silencio,

el detector de tono fundamental es muy ineficaz en presencia de varias fuentes de sonido o en condiciones de ruido, debido a que la estimación del tono fundamental en el procesador pierde mucha precisión. En la actualidad, las tendencias en el diseño de los implantes cocleares y procesadores se orientan a proporcionar una alta tasa de estimulación [Ruiz2002a] (aunque hay quien piensa que existe un límite superior que no debe superarse).

Estrategias de codificación

Se denomina estrategia de codificación al conjunto de operaciones que se realizan con la señal de audio desde su adquisición por el micrófono hasta la determinación de los estímulos a generar en cada uno de los electrodos en cada instante de tiempo. Podemos considerar los siguientes tipos de estrategias:

- Las primeras estrategias de codificación que se aplicaron son las denominadas analógicas [Eddington1980]. La figura 1.16 representa el diagrama de bloques de un implante multicanal genérico, con procesamiento analógico de la señal de audio. Bajo estas estrategias, cada electrodo es estimulado con una intensidad proporcional a la señal de voz, filtrada con el filtro paso-banda que caracteriza al canal asociado a dicho electrodo. Las estrategias analógicas tienen la ventaja de requerir muy poco cálculo en el procesamiento de la señal. Sin embargo, por el hecho de realizar la estimulación simultáneamente en todos los canales, las estrategias analógicas presentan el problema de la suma de campos, dando lugar a una fuerte interacción entre canales. En un principio se diseñó esta estrategia pensando que en el proceso de transducción auditiva, el potencial en cada neurona era proporcional al desplazamiento de la membrana basilar en la región coclear que inerva. Más adelante se descubrió que las células ciliadas producen pulsos mediante procesos de despolarización y repolarización y se desarrollaron las estrategias de estimulación pulsátiles, que tienden a imponerse en la actualidad.
- Entre las estrategias pulsátiles se puede establecer una clasificación atendiendo a las operaciones de preprocesamiento que se realizan:
 - En las estrategias de extracción de características, como la estrategia F0-F2 o la F0-F1-F2, se estiman parámetros que caracterizan a la señal de voz y se realiza la estimulación teniendo en cuenta únicamente los parámetros estimados. En la

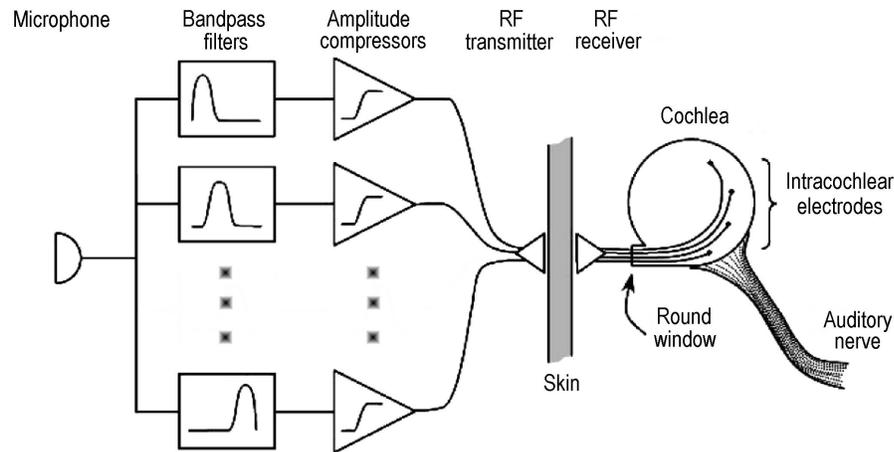


Figura 1.16: *Procesador genérico con tratamiento analógico de la señal de audio. Figura adaptada de [Rubinstein2004].*

figura 1.17 se observa un diagrama de bloques de la estrategia F0-F1-F2. Esta estrategia realiza una estimación de la frecuencia fundamental (F0), y de los dos primeros formantes (F1 y F2) y estimula los electrodos asociados a F1 y F2 con la tasa de estimulación correspondiente a la frecuencia fundamental estimada.

- En el otro extremo están las estrategias de forma de onda, en las que no se realiza ninguna estimación de parámetros y la estimulación depende únicamente de la energía que hay en cada banda espectral en cada instante de tiempo (en este grupo están las estrategias CIS y CIS+ por ejemplo) [Wilson1995]. En la figura 1.18 podemos observar el diagrama de bloques de un procesador multicanal que utiliza este tipo de estrategias.

- Las estrategias híbridas realizan la estimación de algunos parámetros característicos de la voz y en la estimulación combinan los parámetros estimados con la energía en las bandas (en este grupo se encuentran las estrategias SMSP, MPEAK, SPEAK, etc.).

Las estrategias que realizan estimación de parámetros están orientadas a mejorar el funcionamiento de los procesadores que por su diseño presentan una tasa de estimulación baja o un número de electrodos demasiado elevado. Presentan en general dos inconvenientes: por una parte, estas estrategias suplen mediante la extracción de características parte de la información contenida en la señal de audio original, dando lugar a una pérdida de calidad

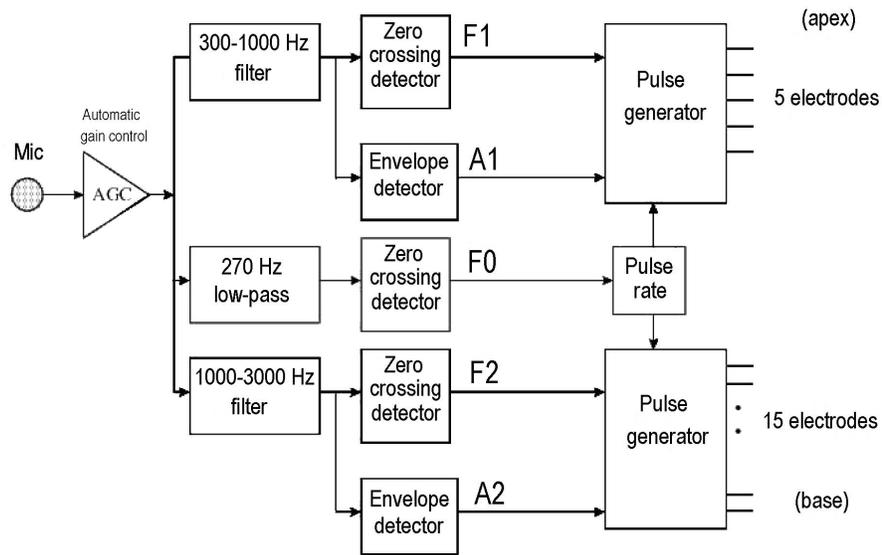


Figura 1.17: Diagrama de bloques de la estrategia F0-F1-F2 [Browarsky2005].

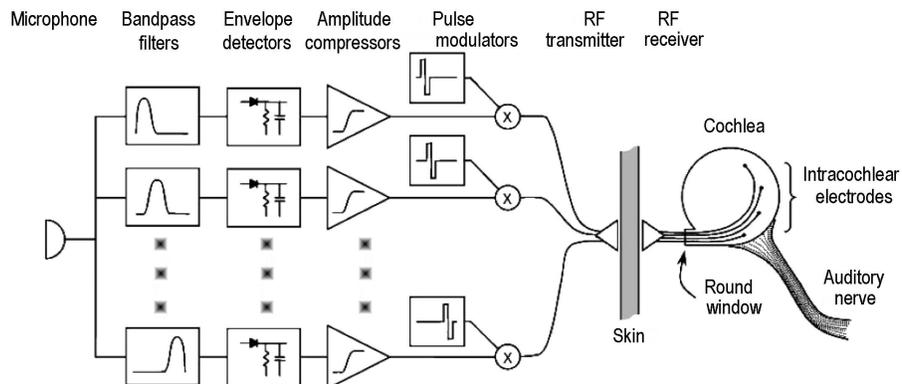


Figura 1.18: Procesador multicanal con estrategia pulsátil basada en forma de onda. Figura adaptada de [Rubinstein2004].

(con respecto a las estrategias de codificación de forma de onda) que puede ser más o menos importante dependiendo de la estrategia considerada y el papel que juegue la extracción de características. Por otra parte, la estimación de características está orientada a mejorar la percepción de la voz, por lo que estas estrategias parten de la premisa de que la señal de audio procesada es voz adquirida en un entorno silencioso. Por esta razón, cuando la señal procesada no es voz o está adquirida en un entorno ruidoso, la estimación de las características puede ser ineficaz proporcionando al paciente una estimulación que no representa correctamente la señal de audio. Este efecto es particularmente acusado en las estrategias de extracción de características puras (actualmente en desuso) como la estrategia F0-F1-F2, debido a que, por ejemplo, en presencia de ruidos impulsivos o ruidos estacionarios el algoritmo de estimación de F0 tarda mucho en estabilizarse, proporcionando una estimulación que no representa el tono fundamental de la señal de voz. En general, la aplicación de estrategias basadas en la extracción de características responde a la necesidad de paliar las limitaciones técnicas buscando soluciones que proporcionen una representación más inteligible de la voz en condiciones de silencio, a costa de reducir la calidad de la representación de la señal de audio [Loizou1998].

A medida que progresa la tecnología, hay una tendencia entre los diseñadores de procesadores a reducir las operaciones basadas en la extracción de características, consiguiéndose una representación de la señal de más calidad y una mayor inteligibilidad de la voz cuando es adquirida tanto en condiciones de silencio como de ruido. Por ello, son las estrategias pulsátiles basadas en la forma de onda las más usadas por las distintas casas comerciales de implantes cocleares.

Consumo, tamaño y peso

La energía eléctrica de las baterías se utiliza fundamentalmente para realizar:

- El procesamiento de señal de acuerdo con la estrategia de estimulación.
- La transmisión de radio frecuencia (en esta transmisión hay pérdidas cuya magnitud depende del acoplamiento entre las antenas del transmisor y del receptor-estimulador).
- La estimulación eléctrica de los electrodos (que requiere el establecimiento de una corriente eléctrica entre los electrodos activos y el de referencia).

El consumo del sistema del implante coclear viene determinado por un conjunto amplio de factores. La tecnología electrónica utilizada va a determinar el consumo de corriente de cada microoperación de procesamiento de señal. Los avances en esta línea proporcionan continuamente circuitos de menor consumo, lo que permite simultáneamente reducir el consumo total del sistema y aumentar el número de operaciones que se realizan en el procesador. La estrategia de codificación, teniendo en cuenta el número de electrodos estimulados en cada ciclo, la tasa de estimulación, etc. va a determinar el número de operaciones necesarias y por tanto va a afectar al consumo total del sistema. El uso de DSPs (Digital Signal Processors) de propósito específico con un diseño muy cuidadoso de las técnicas de procesamiento de señal ha permitido reducciones muy importantes del consumo frente a la utilización de DSPs de propósito general. El número de electrodos y tipo de estimulación, así como los requerimientos de corriente en cada electrodo, específicos para cada paciente, determinará el consumo de corriente asociado a la estimulación eléctrica.

El tamaño y peso del procesador están condicionados por el tamaño y peso de los circuitos electrónicos y de las baterías. El peso dedicado a las baterías depende de la autonomía que se quiera dar al equipo y la capacidad de las baterías utilizadas. De igual modo que el progreso en el campo de la electrónica proporciona circuitos cada vez más pequeños y con menor consumo, el trabajo de investigación en el campo de los acumuladores de energía eléctrica está proporcionando baterías con mayor capacidad y menor peso y tamaño, lo que permite simultáneamente mayor autonomía y comodidad de los sistemas. La reducción del peso y tamaño del sistema ha permitido, en la década de los 80, el cambio de los procesadores de maletín a los de petaca y recientemente el cambio de los procesadores de petaca a los retroauriculares. Aunque algunos fabricantes han reducido prestaciones en las versiones retroauriculares con respecto a las de petaca, los avances en las tecnologías electrónicas permiten el diseño de procesadores retroauriculares con las máximas prestaciones y en algunas marcas, la utilización de un procesador retroauricular no supone una renuncia a la calidad en la percepción.

En la actualidad todos los sistemas para implante coclear que se fabrican proporcionan un grado de calidad aceptable, de modo que llevando un procesador de petaca o retroauricular, el sistema proporciona una representación de la señal de voz con calidad suficiente como para mantener una conversación fluida sin apoyo visual. Aunque existen diferencias en cuanto a la calidad que proporcionan los distintos modelos, dependiendo de la solución adoptada frente a los distintos compromisos, la estrategia de codificación utilizada y la tecno-

logía electrónica aplicada, debe tenerse en cuenta que el objetivo principal de los implantes cocleares es permitir la comunicación oral y el desarrollo de habilidades comunicativas en los pacientes implantados. Los constantes avances tecnológicos que se realizan en la actualidad hacen que continuamente se puedan incorporar mejoras en distintos aspectos de los sistemas de implantes cocleares. En este sentido, la situación actual de competencia entre los distintos fabricantes de implantes cocleares está siendo muy beneficiosa pues está garantizando la transferencia rápida de los nuevos avances tecnológicos a los equipos de los implantes cocleares y está impulsando la investigación orientada a mejorar los distintos aspectos comentados anteriormente.

1.3.4. Percepción del sonido con Implante Coclear

En la actualidad, cuando se coloca un implante coclear, se aloja en la cóclea un conjunto de electrodos. De acuerdo con el principio tonotópico de la percepción auditiva, a cada uno de los electrodos se le asigna una banda de frecuencia, de modo que el paciente implantado percibe los estímulos de las distintas frecuencias en distintos puntos de la cóclea (en terminaciones nerviosas asociadas a las distintas regiones cocleares), de forma análoga a la percepción en una cóclea sana. Según las estrategias pulsátiles basadas en la forma de onda, que por otra parte son las más utilizadas, cada uno de los electrodos proporciona una estimulación en cada instante de tiempo de acuerdo con la intensidad que hay en la señal de audio en la banda espectral correspondiente (ver figura 1.18). De este modo, los pacientes implantados reciben una estimulación que les proporciona información espectral, relativa a los niveles de intensidad, y su evolución temporal.

Sin embargo, hay algunas diferencias entre la generación de los potenciales de acción y la estimulación eléctrica del nervio auditivo mediante electrodos. La conexión sináptica entre las células ciliadas y las fibras nerviosas permite que la vibración de la membrana basilar en un punto determinado de la cóclea produzca potenciales de acción únicamente en las terminaciones que inervan las células ciliadas en ese punto de la cóclea. Sin embargo, la estimulación eléctrica mediante electrodos produce un campo de corriente en una región no confinada, que da lugar a la generación de potenciales de acción en una región relativamente extensa de la cóclea (mucho más que en el caso de la estimulación natural), por lo que la estimulación con implantes cocleares lleva implícita una pérdida importante de resolución espectral tonotópica.

Por otra parte, la generación de potenciales de acción en una terminación nerviosa no afecta a las terminaciones nerviosas situadas en su periferia, por lo que en la estimulación natural, los estímulos se generan independientemente en las distintas regiones de la cóclea sin interferir unas terminaciones nerviosas con otras. En el caso de los implantes cocleares (también debido a que no existe sinapsis entre los electrodos y las terminaciones nerviosas), si se estimulan simultáneamente dos electrodos, se produce una interferencia entre ambas estimulaciones. Esto es debido a que se ha establecido una diferencia de potencial entre el primer electrodo y el de referencia, y otra diferencia de potencial entre el segundo electrodo y el de referencia, y puesto que en general la estimulación en el primer y el segundo electrodo son distintas, va a aparecer una diferencia de potencial también entre el primer y el segundo electrodo, que va a dar lugar a una interferencia entre canales estimulando de forma incontrolada las terminaciones situadas entre ambos electrodos.

Este fenómeno se conoce bien desde las primeras investigaciones en el campo de los implantes cocleares y se denomina efecto de suma de campos. Como consecuencia de esto, no deben estimularse simultáneamente dos electrodos, y por tanto, el proceso de estimulación de electrodos debe realizarse de forma secuencial, estimulando en cada instante de tiempo un único canal.

Debe tenerse en cuenta que estas dos limitaciones que presentan los implantes cocleares en la actualidad (campo de corriente no confinada e interacción entre canales), son comunes a todos los implantes cocleares y son consecuencia del hecho de utilizar electrodos que suministran corriente eléctrica para generar los potenciales de acción en el nervio auditivo. La tecnología actual no permite por el momento realizar una conexión con el nervio auditivo que permita una estimulación selectiva de las distintas fibras nerviosas o que permita la estimulación simultánea en varios puntos de la cóclea sin producir interferencia. En la actualidad se realiza un esfuerzo investigador para mejorar los implantes cocleares en este sentido.

1.3.5. Adaptación del procesador del implante coclear

Los implantes cocleares permiten a los pacientes percibir una gama amplia de sonidos y proporcionan, en la mayoría de los casos, grados aceptables de comprensión de la voz humana. En los sistemas de implante coclear multicanal, la señal de audio de entrada es separada en bandas de frecuencia y la estimulación de cada región de la cóclea es asociada a cada canal, dependiendo de la intensidad de la señal en la correspondiente banda espectral.

La potencia en cada banda es mapeada a impulsos eléctricos emitidos por cada electrodo de acuerdo con la estrategia de codificación y los parámetros de programación obtenidos durante las sesiones de ajuste del procesador [Wilson1991] [Loizou1998]. De este modo, la obtención de todos los beneficios potenciales del implante coclear requiere de forma previa una programación precisa del procesador de voz.

Un aspecto esencial de las primeras sesiones de ajuste del procesador es valorar qué electrodos deben ser activados, lo que va a estar en función de su ubicación en la cóclea y de la estimulación que producen en el nervio auditivo. Si una pareja de electrodos están situados fuera de la cóclea o en una zona donde la supervivencia neuronal es pobre, dicho canal no deberá ser activado, pues de otro modo, la banda de frecuencia correspondiente no sería percibida por el paciente.

Durante el ajuste o programación, son sobre todo dos los parámetros que se valoran. Se estima por un lado, el mínimo nivel de estimulación que el paciente puede percibir por cada canal o umbral perceptual de los impulsos eléctricos (*THR* o *T-level*, del inglés thresholds) y, por otro lado, el máximo nivel de estimulación eléctrica que el paciente acepta sin una sensación desagradable o molesta (*MCL* o *C-level*, del inglés Maximum Comfortable Level). Hemos utilizado las siglas en inglés para su abreviatura por facilitar su comprensión en el momento de manejar bibliografía sobre el tema. Así el rango dinámico eléctrico de cada canal viene definido por los extremos *T-level* y *C-level*, y es a este rango dinámico donde se mapea el rango dinámico de cada banda de audio. Una estimación poco precisa de estos dos parámetros degrada la calidad de la representación de la señal de audio, dando lugar a una pérdida de información y, usualmente, a una percepción del sonido molesta. La información necesaria para programar el procesador de voz se obtiene a partir de respuestas subjetivas a una serie de estímulos presentados al paciente a los diferentes electrodos y con diferentes niveles. El ajuste preciso del procesador es necesario para conseguir una percepción auditiva con suficiente calidad para la comprensión de la voz [Fu1999] [Loizou2000].

En la mayor parte de los implantes cocleares utilizados, los niveles de estimulación se obtienen combinando la intensidad (*i*) y la duración (*d*) de los pulsos bifásicos generados por el implante. La sensación de intensidad sonora depende del producto ($i \cdot d$) o carga insertada. Por esta razón, expresaremos los niveles de estimulación en unidades de carga (nano-Coulombios), lo que facilitará también la comparación entre pacientes cuando se utilizan diferentes intensidades y duraciones en los pulsos de estimulación.

Una vez configurados los niveles T y C , hay que intentar conseguir que todos los canales tengan el mismo volumen para el paciente. Es necesario presentar los canales de uno a uno, para que el portador indique si percibe diferencias en el volumen, en cuyo caso habrá que corregirlas. Este proceso se denomina balanceo de canales [Sainz2003].

Los niveles T y C experimentan una evolución en el tiempo tras el primer ajuste como se representa en la figura 1.19. Así, se produce durante el primer mes, un importante incremento del C -level, siendo dicho incremento menor durante los restantes meses alcanzando un nivel estable tras seis meses del encendido inicial del implante [DelaTorre2002b] [Sainz2002c]. En estos pacientes se observó un incremento del 54 % en el nivel medio del C -level entre la segunda sesión de ajuste o programación y la de los seis meses. Por su parte, también el T -level se ve afectado por la evolución en el tiempo tras la implantación. En la primera sesión de programación se tiende a sobreestimar el T -level basado en respuestas subjetivas debido a una falta de experiencia auditiva reciente en la mayoría de los pacientes. Por esta razón, durante el primer ajuste, el procesador se programa con niveles del T -level significativamente más bajos que los obtenidos de forma subjetiva. Esto explica el hecho de que en la figura 1.19 se observa un nivel anormalmente bajo del T -level a las dos semanas del primer ajuste. A partir del primer mes, los T -levels tienden a bajar, alcanzando un nivel estable a los seis meses del primer ajuste. En este estudio se observó que estos niveles se reducen en un 22 %. Esta tendencia global tanto del T -level como del C -level coinciden con las encontradas en la literatura [Schmidt1997]. Como resumen podemos decir que durante la evolución de la programación se produce una mayor tolerancia a mayores niveles de estimulación y también un aumento de la sensibilidad para estímulos de baja intensidad. Esto se traduce en un aumento del rango dinámico eléctrico conforme el paciente implantado adquiere experiencia en la utilización de su ayuda auditiva. A consecuencia de esto, aumenta la resolución en intensidad, mejorando la percepción auditiva y el reconocimiento de la palabra. La evolución en el tiempo del T -level y C -level también está influenciada por la evolución en el tiempo de la impedancia de los electrodos. Durante las primeras semanas se produce una suave reducción de las impedancias y a partir de aquí se observa un progresivo incremento que alcanza la estabilidad entre 4 y 6 meses después de la primera programación.

Conseguir un adecuado ajuste del procesador del implante coclear es una tarea que puede presentar algunas dificultades [Wilson1991] [Dawson1997] [Loizou2000] [Sainz2002b] [Kuhn-Inacker2002] [Badih2002]:

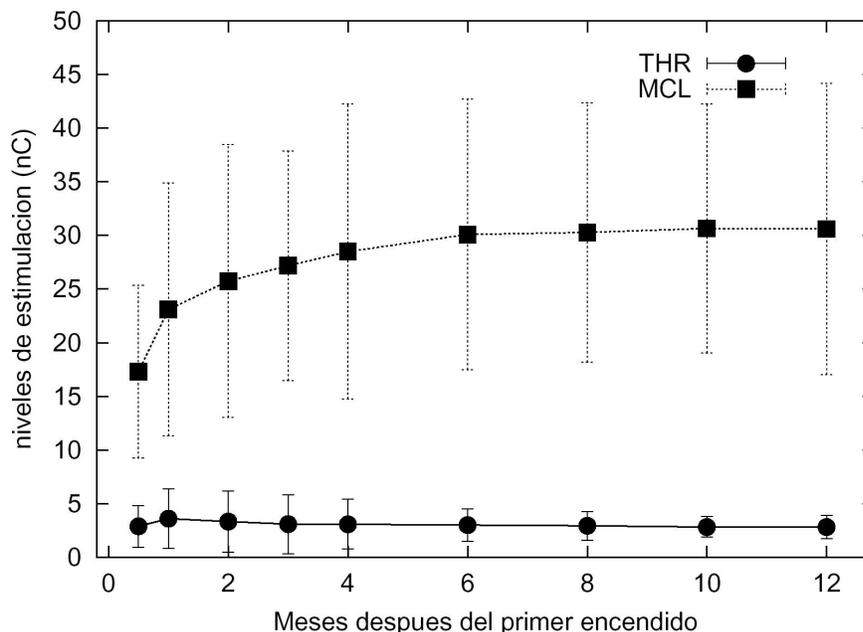


Figura 1.19: Evolución de los parámetros de estimulación T-level (THR) y C-level (MCL), a partir de la primera programación [Ruiz2002a].

- El estado de las fibras nerviosas es diferente dependiendo de su posición a lo largo de la cóclea, debido a que en la mayoría de las ocasiones cada partición coclear está afectada con diferente intensidad por los factores patógenos. Esto hace que la sensación auditiva sea muy diferente dependiendo del electrodo estimulado y dificulta la comparación subjetiva de estímulos presentados en diferentes particiones cocleares [Sainz2003].
- El ajuste del procesador requiere un balanceo entre canales, para lo cual es necesario que el paciente compare la intensidad de estímulos presentados en diferentes electrodos (y percibidos, por tanto, con diferente tono). Algunos pacientes (particularmente aquellos afectados por una hipoacusia más profunda o de mayor duración) se muestran confundidos con respecto a las diferencias de tono y las diferencias de intensidad, dificultando el balanceo de canales basado en respuestas subjetivas.
- El ajuste de los niveles *C* resulta especialmente difícil, debido a que la intensidad presentada está cerca de un nivel no confortable para el paciente. Además, puede ocurrir que un nivel alto de estimulación produzca una sensación desagradable o una estimulación vestibular o colateral del nervio facial sin que llegue a haber una sensación

auditiva fuerte. Esto hace que el ajuste de los niveles C -level basado en el umbral de percepción confortable no sea adecuado en muchos casos.

Debido a estos factores, y especialmente en algunos casos difíciles, (si el paciente no proporciona respuestas coherentes) es necesario obtener información complementaria a partir de medidas objetivas [Hodges1997] [Brown1999] [Brown2000] [Stephan2000] [Ruiz2002a] [Rodriguez2004] [Vargas2005] (test de reflejo estapedial, registro de potenciales del tronco evocados mediante estimulación eléctrica o registro de potenciales de acción compuesto en pacientes portadores de implante coclear). Concretamente, uno de los objetivos de esta tesis es profundizar en el estudio de los registros del potencial de acción compuesto.

1.4. Medidas electrofisiológicas objetivas en pacientes implantados

Entre estas medidas electrofisiológicas objetivas podemos situar el estudio del reflejo estapedial evocado mediante estimulación eléctrica, los potenciales evocados mediante estimulación eléctrica y los sistemas de telemetría. Todas ellas se sirven de la guía de electrodos del dispositivo implantado para hacer llegar el estímulo eléctrico al nervio auditivo. Estas pruebas se pueden realizar de forma intraoperatoria [Mason1995] o bien tras la implantación. Algunas pruebas requieren anestesia general para su realización en niños, por lo que se aprovecha para realizarlo de forma intraoperatoria. En el sujeto adulto y niños colaboradores pueden ser llevadas a cabo con el paciente despierto, como lo demuestra el gran número de exploraciones realizadas en las diferentes líneas de investigación de nuestro grupo de trabajo [DelaTorre2002] [Ruiz2002] [Ruiz2002a] [Sainz2002a] [Rodriguez2004] [Vargas2002] [Vargas2005]. Con estos tests, se consiguen varios objetivos como son: la certeza de que el dispositivo está adecuadamente colocado, con una buena impedancia de los electrodos y estimulando la vía auditiva, sirviendo las medidas realizadas en el momento de la implantación como referencia para posibles situaciones futuras de malfunción. También se consiguen predicciones objetivas de los niveles de estimulación eléctrica que podrán ser utilizados como referencia en la programación del procesador de voz [Mason1995].

1.4.1. Test de integridad

El test de integridad es un modo objetivo de chequear el funcionamiento del implante e identificar un posible fallo de electrodos, particularmente útil en niños donde la valoración del comportamiento puede conducir a confusión. Es particularmente útil en el caso de implantes que carecen de sistema de telemetría.

El test de integridad consiste en el registro del artefacto de estimulación mediante un equipo de potenciales evocados. Este procedimiento permite verificar el funcionamiento de cada uno de los electrodos del implante coclear. La señal registrada tiene una amplitud proporcional a la corriente aplicada a través de los electrodos del implante. La amplitud de esta señal se encuentra típicamente en el rango de 10 a 500 mV. El test de integridad se puede realizar después de la implantación si se sospecha algún fallo en el implante o para proporcionar tranquilidad acerca del implante a los programadores o a los padres si los resultados tras la programación no son los esperados. La sensibilidad del test para detectar electrodos defectuosos depende del equipo de registro utilizado y del modo en que el test es realizado.

Varios factores metodológicos afectan la configuración de la onda estimulante incluido el lugar de los electrodos de registro, el modo de presentación del estímulo, el filtro de banda del amplificador de señal, y la profundidad en la inserción de la guía de electrodos. Los electrodos de registro se sitúan en el cuero cabelludo y los potenciales son registrados tras la estimulación de cada electrodo de la guía portaelectrodos.

1.4.2. Sistemas de telemetría de impedancias

Los sistemas de telemetría incorporan al implante coclear un procedimiento de análisis de los electrodos ubicados en la cóclea [Eddington1978]. La telemetría bidireccional está disponible en la mayoría de los implantes cocleares. Es el sistema más extendido y usado de forma rutinaria en implantación coclear, ya que se trata de un procedimiento automático y sencillo de realizar y aporta información esencial. La parte implantada del implante coclear consta de un canal de comunicación con los componentes externos, que analiza el estado de cada electrodo empleando para ello un conversor de señal analógica-digital y una monitorización de la señal.

La totalidad de los sistemas permiten obtener información general sobre el estado del implante coclear [Gantz1994]: diagnóstico general del funcionamiento del dispositivo implan-

tado, verificación de la adecuada comunicación entre la parte implantada y los componentes externos del implante, y comprobación de la capacidad de estimulación, mediante el registro de la impedancia de cada electrodo.

1.4.3. Reflejo estapedial evocado eléctricamente (ESRT)

El reflejo estapedial se define como la contracción refleja del músculo del estribo (o estapedial) ocasionada por estimulaciones acústicas suficientemente intensas. El reflejo no solamente es producido por un estímulo acústico en sujetos normoyentes, sino que también se puede originar por un estímulo eléctrico via implante coclear. La contracción provoca una basculación hacia atrás y hacia fuera del estribo, aumentando la rigidez del sistema timpanoosicular. El aumento de la rigidez se puede registrar mediante la timpanometría.

La timpanometría es una exploración que tiene por objeto la medida de la admitancia acústica del sistema timpanoosicular. La impedancia acústica es la medida de la oposición que el sistema de transmisión del oído medio ofrece al flujo de energía acústica. La admitancia o compliancia es el inverso de la impedancia, y mide la facilidad con que la energía fluye a través del sistema timpanoosicular. Todos los instrumentos disponibles en la actualidad miden la admitancia acústica.

La aparición del reflejo evocado mediante estimulación eléctrica nos indica el buen funcionamiento del implante coclear, que produce una adecuada estimulación del nervio auditivo y una vía auditiva intacta en cuanto a las estructuras que participan en la generación del reflejo en el tronco cerebral [Vargas2005]. En la figura 1.20 se muestran varios registros del reflejo estapedial correspondientes a un paciente portador de implante coclear, para distintos niveles de estimulación. Pueden observarse los picos correspondientes a la contracción del músculo estapedial, que aparecen cuando es presentado el estímulo.

Hay una serie de situaciones en las que no es posible la realización del reflejo estapedial evocado mediante estimulación eléctrica en los pacientes portadores de implante coclear, como es en pacientes a los que se les ha realizado cirugía sobre oído medio, existencia de perforación de la membrana timpánica o la existencia de una otitis media secretora, además de ser imprescindible la colaboración del paciente para la realización de esta exploración cuando no se realiza bajo sedación.

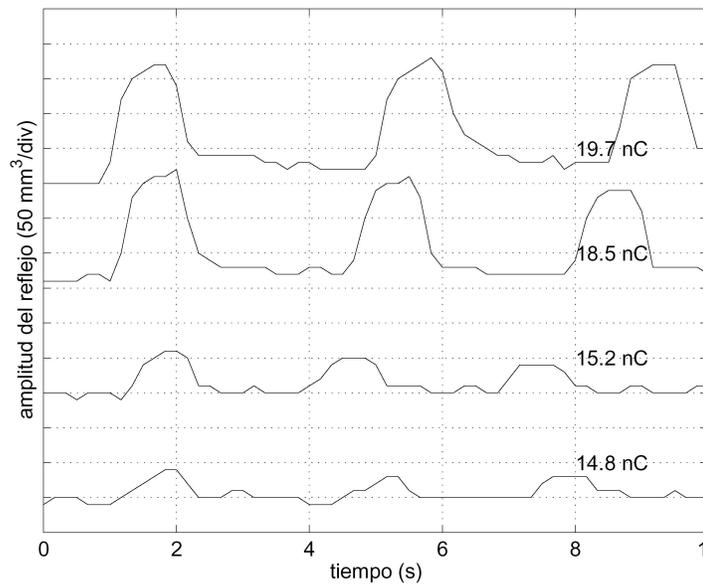


Figura 1.20: Registros del reflejo estapedial (amplitud en función del tiempo) para distintos niveles de estimulación, de un paciente portador de implante coclear [Vargas2005].

1.4.4. Potenciales auditivos del tronco cerebral evocados eléctricamente (EABR)

Es un método que nos permite valorar el buen funcionamiento del implante coclear y la correcta estimulación de los núcleos auditivos del tronco cerebral, mediante la estimulación eléctrica a través del implante coclear. Existen diversos equipos clínicos, portátiles o no, capaces de realizar la adquisición de dichos potenciales de una manera cómoda y eficaz [Alvarez2004] [Alvarez2006a]. Las latencias de las ondas eII, eIII y eV (la “e” indica estimulación eléctrica), son del orden de 1 a 2 ms más cortas que en los potenciales evocados acústicamente, debido entre otros factores, a la ausencia del mecanismo de propagación de la onda acústica en el oído medio y ausencia del fenómeno de transducción del oído interno, ya que con el implante coclear se estimula el nervio coclear directamente. La figura 1.21 muestra un registro de potenciales del tronco evocados eléctricamente, de un paciente portador de implante coclear. Se han indicado las ondas eII, eIII, eIV y eV.

La calidad de los registros de potenciales del tronco evocados mediante estimulación eléctrica depende de varios factores, entre ellos la existencia de un bajo nivel de ruido e in-

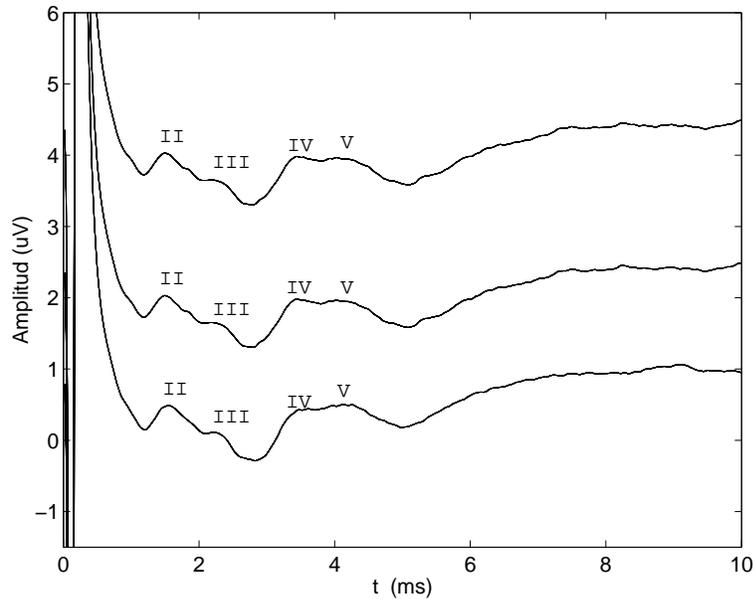


Figura 1.21: Registro de potenciales de tronco evocados eléctricamente. Se han indicado las ondas eII, eIII, eIV y eV [Alvarez2004].

terferencia, la efectividad en la estimulación de las fibras del nervio auditivo y el control del artefacto. Respecto al artefacto, tiene importancia reseñar que la contaminación que sufre el registro por el artefacto del propio estímulo eléctrico es varios órdenes de magnitud mayor que las ondas evocadas. En un estudio de nuestro grupo de investigación se ha conseguido la reducción del artefacto en implantes cocleares con estimulación monopolar, mediante un tratamiento numérico del artefacto, haciendo posible un mejor análisis de los registros [Ruiz2002a] [Ruiz2002].

Esta exploración puede ser realizada con el paciente despierto en sujetos adultos y colaboradores, mientras que en niños pequeños es necesario recurrir a la sedación o anestesia general. En cuanto al momento de llevar a cabo la exploración, puede ser de forma intraoperatoria o postoperatoria.

Parece existir una relación entre los umbrales de los potenciales del tronco evocados mediante estimulación eléctrica y el rango dinámico subjetivo obtenido durante el ajuste del procesador. Esta relación ha sido confirmada en diferentes estudios [Ruiz2002] [Mason1993b] [Almqvist1993] pero también ha sido puesta en duda por otros autores [Brown1993]. Este tipo de potenciales tiene una serie de limitaciones, tales como la ausencia de respuesta,

quizá debido a la desincronización del proceso de disparo de las fibras nerviosas, o por la presencia de artefactos de origen técnico o biológico [Dillier2000] [DelaTorre2002c]. Además existe una débil correlación entre los umbrales de los potenciales del tronco evocados y los límites del rango dinámico eléctrico obtenidos mediante respuesta subjetiva, que puede deberse a la variabilidad interindividual y a que el estímulo empleado es diferente para la obtención de los potenciales del tronco evocados eléctricamente y durante el funcionamiento y programación del dispositivo.

1.4.5. Potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (ECAP)

La forma más directa de calcular la actividad del nervio auditivo en los portadores de implante coclear es el potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (Evoked Compound Action Potential - ECAP). Se trata de la respuesta sincronizada de las neuronas en el ganglio espiral, a los pulsos de corriente eléctrica transmitidos por un electrodo intracoclear. Así, la exploración del potencial de acción compuesto se realiza usando un electrodo del implante para proporcionar la estimulación eléctrica y otro electrodo para registrar el potencial.

La respuesta que obtenemos se caracteriza por una onda negativa (N1) con una latencia de 0.2-0.4 ms, seguida de una positiva (P2) de menor amplitud con una latencia de 0.5-0.9 ms. Se han descrito hasta cinco tipos de respuesta en función de la latencia y la amplitud, considerándose válidos tres tipos: (1) presencia de una onda negativa seguida de una positiva. Es la más frecuente (90 %); (2) presencia de onda N1 y doble pico P2, que se corresponde por un lado con el registro de la actividad axonal, y por otro, con la actividad dendrítica; (3) ausencia de respuesta, que puede deberse a alteraciones en la sincronización de la respuesta neural o con la no optimización de parámetros durante el registro. En la figura 1.22 se puede apreciar la morfología típica de dichos potenciales, indicándose la medida de amplitud y latencia.

Los factores que pueden modificar la respuesta a registrar son la posición de los electrodos en la cóclea, la presencia de restos neurales, la anatomía de la cóclea y la selección del modo y parámetros de estimulación. Con los software que existen en la actualidad, se obtiene la respuesta buscada en un alto porcentaje de pacientes. El análisis de la respuesta neural puede realizarse de forma intraoperatoria o postoperatoria.

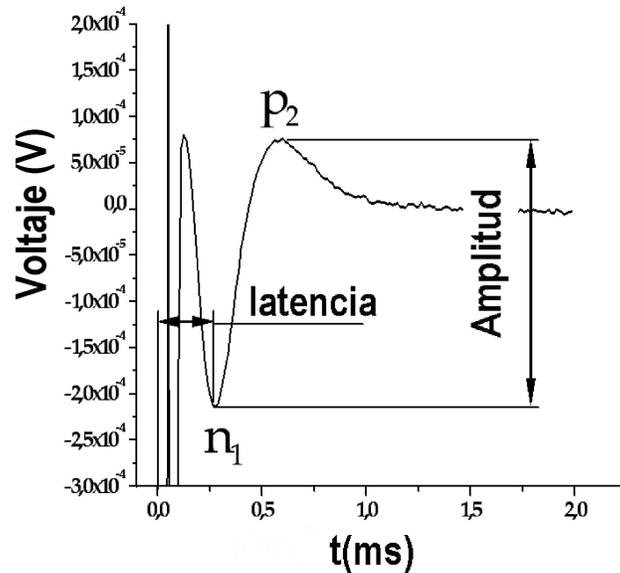


Figura 1.22: Potencial de acción compuesto evocado mediante estimulación eléctrica. Se indica la amplitud y la latencia.

La utilidad de este método reside en que esta respuesta más periférica, puede estar más relacionada con la supervivencia neuronal en el nervio auditivo que los potenciales de tronco evocados mediante estimulación eléctrica [Brown1990]. Teniendo en cuenta que, una vez colocado el implante coclear, son medidas no invasivas y se pueden realizar en pacientes despiertos, se trata de una exploración fácilmente aplicable a poblaciones pediátricas. Diversos autores han señalado la correlación existente entre los umbrales ECAP y los mapas de programación del procesador del implante coclear (niveles T y C), pero con resultados y expectativas diferentes según los autores [Brown2000] [Brown2001] [Kanert2005] [McKay2005] [Morsnowski2005] [Razza2005].

La mayoría de los sistemas de implante coclear cuentan en la actualidad con un sistema de telemetría, que integra en el implante la circuitería necesaria para el registro del potencial de acción compuesto. Los antecedentes de este método de medición se remontan a 1990, cuando el registro del potencial de acción compuesto sólo se podía obtener intraoperativamente mediante el uso de un array de electrodos temporal intracoclear [Gantz1994], o con pacientes portadores de un implante coclear con acceso percutáneo, como los antiguos dispositivos Inneraid [Brown1990] [Brown1996]. En 1995 se desarrolló el primer sistema que incorporaba la telemetría de respuesta neural en el implante Nucleus 24CI, por la Universi-

dad de Zurich [Dillier1995].

1.5. Dificultades en el registro del potencial de acción compuesto

El artefacto constituye una de las mayores dificultades en el registro de cualquier medida electrofisiológica que queramos adquirir de un individuo con estimulación eléctrica. Ello es debido, fundamentalmente, a la reducida amplitud de la señal biológica a registrar, en comparación con la magnitud de el estímulo evocador de la respuesta. Este hecho tiene especial importancia en el registro del potencial de acción compuesto (ECAP). Podemos distinguir entre artefactos no síncronos con la estimulación y el artefacto de estimulación.

1.5.1. Artefactos no síncronos

Entre los artefactos no sincronizados con la respuesta evocada nos encontramos con potenciales de acción asociados a actividad neuro-muscular del propio paciente, interferencias electromagnéticas de origen diverso o el ruido eléctrico en el preamplificador. El procedimiento para reducir este grupo de artefactos es obtener los registros promediando un número grande de respuestas para mejorar la relación señal-ruido [Sainz1992]. De esta forma, el ruido de fondo tiende a anularse y se aumenta la relación señal/ruido. Recordemos que bajo esta hipótesis la relación señal/ruido del promedio de N respuestas es [Webster1995]:

$$\overline{SNR_N} = \sqrt{N} \cdot SNR_i. \quad (1.1)$$

donde SNR_i es la relación señal/ruido de una respuesta

La promediación se sincroniza con el estímulo de modo que con un número suficiente de respuestas promediadas, los artefactos no sincronizados tienden a anularse mientras que la respuesta al estímulo (que está sincronizada con éste y que presenta picos con retardos fijos con respecto al estímulo) tiende a reforzarse.

En el caso de potenciales de acción compuesto evocados mediante estimulación eléctrica, como el potencial es registrado directamente desde los electrodos del implante coclear, la amplitud de los registros ECAP es mucho mayor que la de otros potenciales medidos

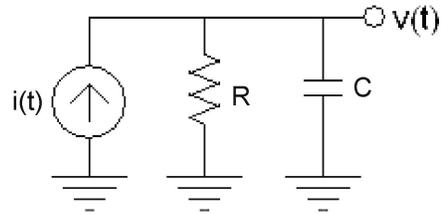


Figura 1.23: Circuito eléctrico para modelar de forma simplificada el comportamiento del medio fisiológico estimulado con el implante coclear.

con electrodos de registro superficiales; y es mucho menos susceptible a artefactos de origen miogénico. Como consecuencia, el registro de ECAP no requiere sedación. Además, sólo es necesario promediar pocas respuestas (unas 50) para obtener el potencial evocado, disminuyéndose considerablemente el tiempo de adquisición necesario, en comparación con el registro de potenciales de tronco (en el que son necesarias promediar unas 1500 respuestas). Estos beneficios son realmente ventajosos cuando queremos registrar ECAP en niños o en pacientes poco colaboradores.

1.5.2. Artefacto de estimulación

Mientras que un estímulo eléctrico evoca la respuesta deseada del centro nervioso de interés, también genera un potencial interferente, conocido como artefacto de estimulación. El artefacto de estimulación, por su definición, es un artefacto síncrono con la estimulación y por tanto, no puede ser reducido mediante las técnicas convencionales de promediación.

El implante coclear se comporta como una fuente de corriente y el medio fisiológico como un circuito RC, tal y como se muestra en la figura 1.23. La ecuación diferencial que determina la tensión $v(t)$ en el electrodo de estimulación es,

$$C \frac{dv(t)}{dt} + \frac{v(t)}{R} = i(t) \quad (1.2)$$

siendo $i(t)$ la intensidad introducida por el electrodo de estimulación y C y R la capacidad y la resistencia del circuito, respectivamente.

En el caso de la estimulación para registros de potenciales de acción compuesto, el estímulo va a consistir en un pulso bifásico relativamente breve (usualmente cada fase del

pulso tiene una duración de 30 microsegundos), tras el cual cesa el suministro de corriente y se produce una relajación que tiende a anular la tensión para un tiempo suficientemente grande. Una vez finalizado el pulso, la intensidad insertada se anula, y la ecuación que describe la relajación sería,

$$C \frac{dv(t)}{dt} + \frac{v(t)}{R} = 0 \quad (1.3)$$

y dicha ecuación se integra fácilmente proporcionando la evolución de la tensión en el electrodo activado tras la estimulación,

$$v(t) = V_o \exp \frac{-t}{\tau} \quad (1.4)$$

donde $\tau = RC$ es la constante de tiempo característica de la relajación y V_o es una constante que depende de la tensión en el instante en que finalizó la estimulación. El parámetro más importante a la hora de caracterizar la evolución en el tiempo de $v(t)$ (que va a determinar la evolución del artefacto originado por la estimulación) es la constante de tiempo τ .

En la figura 1.24 se muestra la respuesta del circuito RC obtenida mediante la resolución de la ecuación diferencial 1.2. Esta respuesta corresponde a una excitación con un pulso bifásico de 30 μs de fase y 500 μA de intensidad, suponiendo una capacidad del condensador de 50 nF e impedancias del electrodo activo de 10, 5 y 2 k Ω , de modo que se tienen constantes de tiempo τ de 0.5ms, 0.25ms y 0.1ms, respectivamente.

Se observa como la excitación causada por el pulso bifásico de intensidad evoluciona hacia la relajación con las distintas constantes de tiempo de acuerdo con la ecuación diferencial 1.3 y su solución (en la ecuación 1.4). Esta evolución con constantes de tiempo relativamente grandes (del orden de las latencias a las que aparecen el potencial de acción compuesto) es lo que origina el artefacto observado cuando se registran ECAP.

Para modelar el artefacto estimulación sobre el electrodo de medida, habría que añadir al circuito anterior, al menos, los elementos que se muestran en la figura 1.26. Este circuito presenta más grados de libertad y va a tener un comportamiento más complejo. Para comprender su funcionamiento veremos primero cómo se comporta un electrodo inmerso en un electrolito:

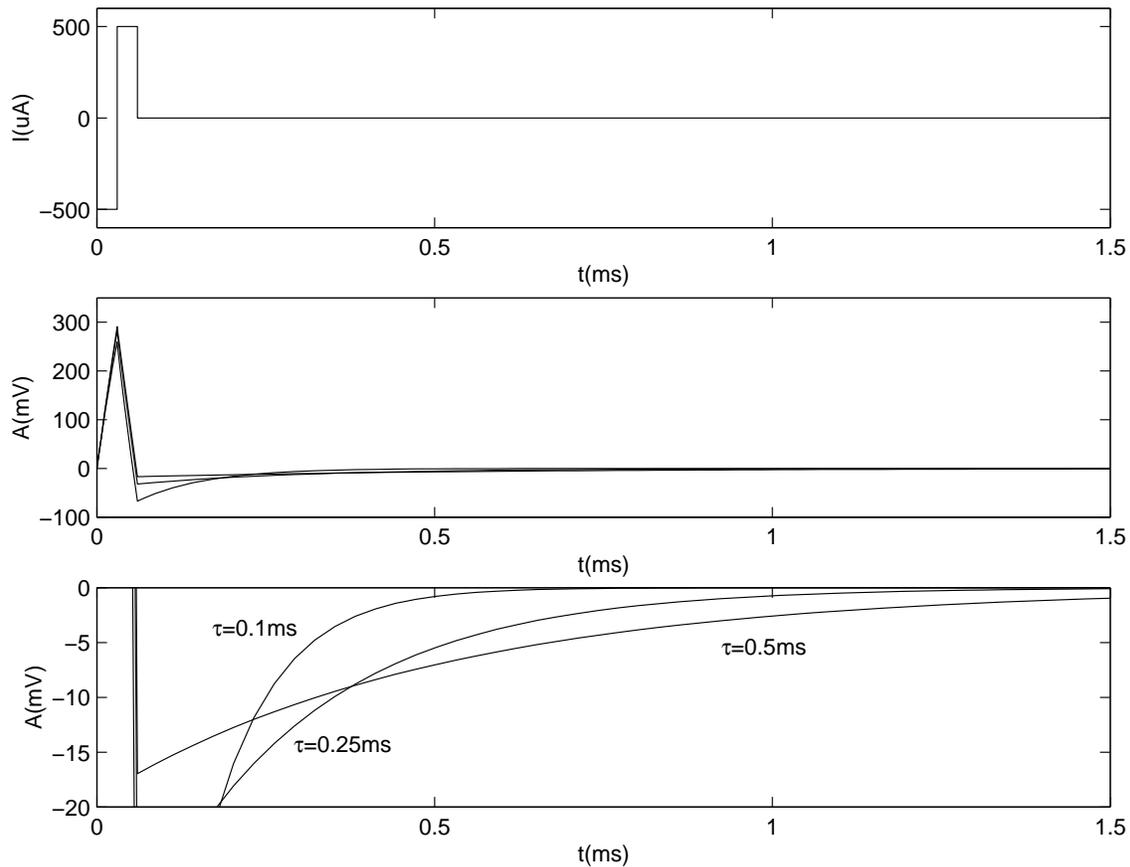


Figura 1.24: Respuesta del circuito RC a un pulso bifásico de intensidad, para distintos valores de las resistencias (10, 5 y 2 k Ω y $C=50\text{nF}$. En la figura superior se muestra el pulso de intensidad. La figura central muestra la respuesta $v(t)$ y la inferior un detalle de la respuesta $v(t)$.

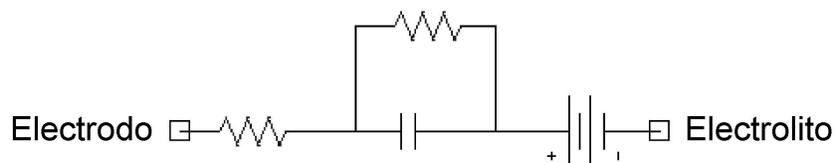


Figura 1.25: *Modelo eléctrico de un electrodo.*

Interfaz electrodo-electrolito

Cuando se introduce un metal M (que llamaremos electrodo) en una disolución (que llamaremos electrolito) que contenga una sal de ese metal (o sea, una concentración de iones de ese metal) se establece una reacción de tipo redox, donde en condiciones de equilibrio, el flujo neto de iones que atraviesa el interfaz electrodo-electrolito es cero [Webster1988].

En dicho equilibrio, el conjunto será eléctricamente neutro pero la distribución de cargas es tal que el electrolito que rodea al electrodo resulta estar a un potencial eléctrico distinto al del resto de la disolución. Este potencial, denominado potencial de electrodo o potencial de media pila, es función de las características electroquímicas del metal, de la temperatura y de la concentración en la solución de iones del metal.

Sin entrar en los diversos modelos que describen la distribución de iones en la vecindad del metal, es una conclusión general de los diversos autores que se establece una cierta separación de cargas en la interfaz del electrodo-electrolito, denominada habitualmente doble capa eléctrica, donde hay un tipo de carga predominante en la superficie del electrodo y otra de signo contrario en el electrolito que la rodea.

El modelo eléctrico de un electrodo podemos verlo en la figura 1.25. El condensador corresponde a la doble capa, la fuente de voltaje al Potencial de media pila y la resistencia en serie con el condensador da cuenta del comportamiento como conductor del electrolito.

Si no consideramos la resistencia en paralelo con el condensador estamos ante un electrodo perfectamente polarizable, por el que la corriente continua no circularía, donde la impedancia del conjunto disminuye con la frecuencia (el electrodo se comporta como un paso alta) y donde dicha impedancia se mantiene constante para bajas densidades de corriente, a una frecuencia dada, tomando un comportamiento fuertemente no lineal para densidades altas de corriente [Geddes1989]. Pero la realidad es que sí se pueden hacer medidas en conti-

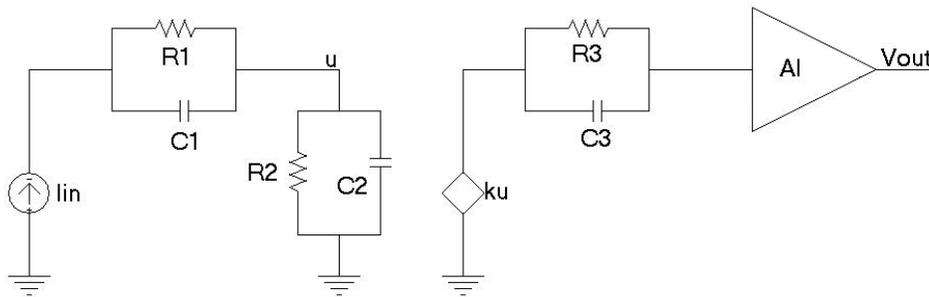


Figura 1.26: Circuito eléctrico para modelar el efecto del artefacto de estimulación sobre los electrodos de medida ([Wang2005]).

nua, con lo que un modelo más completo sería el que aparece en la figura, con una resistencia en paralelo al condensador que recoge el comportamiento real en DC.

En el otro extremo, un electrodo perfectamente no polarizable sería el que no presentara variación de su impedancia con la frecuencia ni la densidad de corriente, o sea no aparece en sus inmediaciones doble capa de carga. Cabe desear una baja polarizabilidad en su funcionamiento como transductor de biopotenciales.

Modelo eléctrico del artefacto de estimulación

El modelo eléctrico del artefacto de estimulación sobre el electrodo de medida (figura 1.26) está basado en el circuito propuesto por Wang M. en [Wang2005]. $R1$ y $C1$ representan la resistencia de transferencia de carga y la capacidad de la doble capa eléctrica entre el interfaz electrodo estimulador-electrolito, $R2$ y $C2$ dan cuenta del comportamiento del electrolito, $R3$ y $C3$ modelan de forma simplificada el electrodo de medida y k representa el nivel de voltaje transformado en el electrodo de medida.

En la figura 1.27 se ha representado la respuesta en el electrodo de medida que presentaría el circuito para una excitación consistente en un pulso bifásico de $600 \mu\text{A}$ y $30 \mu\text{s}$ de duración por fase, para distintos valores de las resistencias y de los condensadores (indicados en la tabla 1.1). Puede observarse cómo las diferencias en las características eléctricas del medio fisiológico, modeladas a través de los valores de las resistencias y condensadores del circuito de la figura 1.26 van a dar lugar a diferencias muy importantes en la respuesta al pulso

Tabla 1.1: *Distintas configuraciones del circuito de la figura 1.26 para modelar el artefacto de estimulación sobre el electrodo de medida.*

Configuración	A	B	C	D
R_1	5K Ω	5K Ω	5K Ω	5K Ω
R_2	5K Ω	5K Ω	5K Ω	10K Ω
R_3	1K Ω	1K Ω	5K Ω	10K Ω
C_1	25nF	50nF	100nF	100nF
C_2	25nF	50nF	75nF	50nF
C_3	100nF	100nF	100nF	100nF

bifásico de intensidad.

Aun así, el circuito de la figura 1.26 resulta insuficiente para describir el artefacto originado por la estimulación eléctrica. Un modelo preciso del artefacto de estimulación debería, además caracterizar eléctricamente con mayor precisión los distintos tejidos del paciente, teniendo en cuenta la no homogeneidad del medio, las diferencias en cuanto a conductividad y movilidad de portadores de carga para los distintos tejidos, la disposición espacial de los tejidos e incluso la presencia de procesos no lineales. Por todo esto, el artefacto originado por la estimulación eléctrica presenta un comportamiento muy difícil de modelar con precisión.

1.6. Revisión de técnicas convencionales de reducción del artefacto de estimulación

Una vez descrito el gran inconveniente que supone, para el registro de cualquier potencial evocado, el artefacto causado por el estímulo evocador de la respuesta fisiológica, realizaremos una breve revisión en este capítulo de los principales métodos de reducción del artefacto de estimulación existentes. Todos ellos pretenden reducir el efecto del artefacto de estimulación, ya que la eliminación o al menos reducción del artefacto de estimulación es necesaria para una interpretación fiable de la respuesta fisiológica registrada [Parsa1998]. Sin embargo, muchas de éstas técnicas no son capaces de adaptarse a la naturaleza dinámica del artefacto de estimulación, debido a las no linealidades del proceso de estimulación y por tanto, aparecen artefactos residuos.

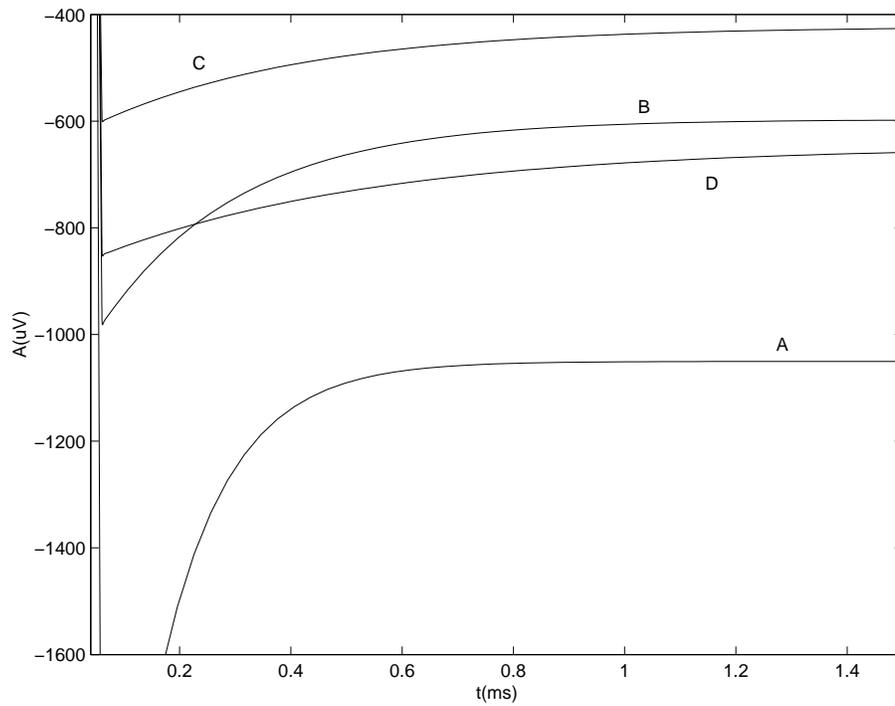


Figura 1.27: Respuesta a un pulso bifásico de intensidad del circuito que modela el artefacto de estimulación sobre el electrodo de medida. Se muestra la respuesta para distintos valores de las resistencias y los condensadores de acuerdo con la tabla 1.1.

1.6.1. Técnicas Hardware

Blanking

Es un método muy utilizado para la supresión del artefacto de estimulación. Consiste en cortocircuitar la salida del amplificador durante el intervalo de tiempo que dura el artefacto de estimulación. Esta técnica fue utilizada por primera vez para el registro del electroencefalograma en 1975 [Roby1975] y para electromiograma en 1988 [Knaflitz1988]. Una variación de este método es un diseño basado en muestreo y retención (“sample and hold”). Estos circuitos muestrean la señal de entrada y conmutan al modo de retención durante el período del artefacto ([Freeman1971], [Babb1978]). Los circuitos de blanqueo normalmente se disparan por un pulso externo de sincronización proveniente del estimulador, o como propone Minzly, se pueden disparar a partir del propio pulso de estimulación [Minzly1993].

La mayor desventaja de las técnicas de blanqueo por hardware es que el intervalo de tiempo de blanqueo está normalmente fijado por un potenciómetro. Así, las ondas evocadas a registrar se pueden ver recortadas o eliminadas si el intervalo de blanqueo es muy grande o si los parámetros de estimulación cambian (por ejemplo, la anchura del pulso de estimulación). También se debe considerar el efecto dinámico de la estimulación, por el cuál, la cola del artefacto puede colarse en la respuesta fisiológica evocada, si el intervalo de blanqueo es muy pequeño. El blanqueo introduce además no linealidades en los amplificadores de alta sensibilidad y bajo nivel de ruido.

Estimulador con 2 etapas de salida

Pozo y Delgado propusieron en 1978, para el registro electroencefalográfico, una combinación de dos tipos de etapas de salida del estimulador [Pozo1978]. Combinaron la consistencia clínica de una etapa de salida de corriente constante (la corriente entregada es independiente de la impedancia de la carga) durante la estimulación, con la ventaja de baja impedancia de una etapa de salida de voltaje constante entre estímulos. De esta manera, se lograba reducir el transitorio del artefacto de estimulación.

Filtrado

El filtrado analógico fue usado por Solomonow en 1985 para el registro del potencial electromiográfico [Solomonow1985], el cual implementó un filtro paso bajo de Chebyshev de octavo orden a 550 Hz. El filtro eliminaba satisfactoriamente los componentes de alta frecuencia del artefacto, pero permitía pasar las componentes de baja frecuencia. Este hecho fue puesto de manifiesto por Winchman [Winchman2000], que percibió que en el dominio de la frecuencia, es muy difícil eliminar el artefacto de estimulación usando filtros convencionales, ya que existe un gran solapamiento entre las componentes espectrales de las señales neuronales y el artefacto.

Variación de la ganancia del amplificador

Otro método de reducción del artefacto fue propuesto por Roskar [Roskar1983], el cual utilizó un amplificador con control digital de ganancia para suprimir el artefacto de estimulación. Usó una ganancia de 1 durante los estímulos, cambiando a una ganancia de 1000 entre los estímulos. Sin embargo, diversos autores sostienen que una relación de ganancia de 1 a 1000 puede no ser siempre suficiente para eliminar el artefacto de estimulación ([Knaflitz1988] (EMG)).

Knaflitz propuso en 1988 para el registro de la señal electromiográfica, un sistema completo de detección del estímulo [Knaflitz1988]. Este sistema incluía muchas mejoras en el diseño hardware (limitador del slew rate y enventanado). Usando este sistema, los autores fueron capaces de conseguir niveles del artefacto de estimulación más bajos que el nivel de ruido ambiente.

El principal problema con cualquier técnica hardware descrita anteriormente, es la incapacidad de estos métodos para adaptarse dinámicamente a los cambios en la forma del artefacto de estimulación. Estos métodos también dependen de la premisa de que el artefacto y el bio-potencial no se encuentren solapados en el tiempo. Cuando las distancias entre los electrodos de registro y la fuente de estimulación son pequeñas, el artefacto y la señal fisiológica evocada se solaparán, necesitándose de otros enfoques para solventar el problema [Harding1991] [Erfanian1998]. Esta premisa de no solapamiento no se cumple en el registro del potencial de acción compuesto a través del implante coclear, ya que el electrodo estimulador y el receptor se encuentran muy próximos entre sí, existiendo además un gran

solapamiento temporal entre el artefacto y la respuesta fisiológica evocada.

1.6.2. Técnicas Software

La posibilidad de digitalización y posterior almacenado en un PC de la señal registrada, permitió la reducción del artefacto de estimulación en la señal electromiográfica durante un post-procesado de los datos [Hines1996]. Mc-Gill esbozó en 1982 una sencilla técnica software para reducir el artefacto de estimulación. El principio de funcionamiento se basaba en la obtención de una estimación de la forma de onda del artefacto, para después sustraerla de la señal contaminada, obteniendo así un registro limpio de artefacto [McGill1982].

Se propusieron tres métodos para grabar la forma de onda del artefacto de estimulación no contaminado:

- Estimulación sub-umbral: se produce cuando la intensidad del estímulo es inferior al umbral de activación del nervio.
- Registro alejado del nervio activo: Este método usa un segundo par de electrodos de registro colocados lejos del nervio bajo excitación para registrar una señal que sea puramente artefacto.
- Método del doble estímulo: utiliza un segundo pulso de estimulación, aplicado en el nervio durante su período refractario. Durante el período refractario, el estímulo no evoca ninguna respuesta fisiológica, permitiendo registrar la señal artefacto.

Una vez adquirida la señal artefacto de estimulación estimada, se resta del registro contaminado y se obtiene la respuesta fisiológica libre de artefacto, o al menos con un artefacto de estimulación más reducido [McGill1982].

Kiss y Shizgal usaron en 1989 el método de sustracción digital para eliminar el artefacto de estimulación del registro del potencial de acción compuesto [Kiss1989]. Ellos fueron capaces de eliminar la mayor parte del artefacto, sin saber que rara vez se eliminaba el artefacto completamente. Incluso apuntaron que el método de sustracción de artefacto degradaba la relación señal-ruido de los datos. Blogg y Reid, en 1990, registraron señales mioeléctricas y digitalizaron los datos usando un convertidor analógico-digital de 12 bits, con 10 kHz de frecuencia de muestreo. El método contemplaba el registro de un artefacto sub-umbral (utili-

zado como artefacto de referencia), y también el registro normal del potencial de acción contaminado. El artefacto de estimulación que tendría lugar con los niveles de estimulación que producen una respuesta biológica, fue estimado a partir del artefacto de referencia, usando interpolación lineal, escalado lineal y sincronización en el tiempo [Blogg1990]. Sin embargo, Blogg y Reid comentaron que su sincronización con el pico del pulso de estimulación era pobre [Merletti1992].

El método de sustracción del artefacto presenta artefactos residuos. Esto puede deberse al hecho de que el artefacto que se resta al registro contaminado, se obtiene una vez al principio del experimento, y no tiene en cuenta la variación en el tiempo del artefacto de estimulación y las no linealidades presentes en la generación del artefacto y su registro [Stephens1963] [McGill1982].

Winchman investigó cómo estimar la forma de onda del artefacto de estimulación promedio [Winchman2000]. Él usó técnicas de promediación digital para crear un artefacto de estimulación de referencia más representativo. Sin embargo, aunque el método es significativamente mejor en construir un artefacto de estimulación más válido, Winchmann reconoció que el método dependía de la suposición de que la forma del artefacto permaneciera invariante en todos los pulsos repetidos de la estimulación.

Una solución al problema de la no linealidad fue propuesto por Parsa en 1998 [Parsa1998]. De nuevo el método incluía el registro de una señal artefacto de estimulación no contaminada, adquirida con niveles de estimulación sub-umbral. Usando series de Volterra, fueron capaces de modelar las no linealidades de la señal adquirida, utilizando también dos técnicas diferentes de filtrado adaptativo no lineal. Obtuvieron mejores resultados en la supresión del artefacto que otras técnicas que utilizaban una única muestra de la forma del artefacto.

Harding propuso en 1991 otro método de reducción del artefacto usando detección de picos del artefacto y ecuaciones matemáticas de ajuste de la forma de onda del artefacto [Harding1991]. El método necesitaba bastantes suposiciones sobre el artefacto y la señal fisiológica. De nuevo, aparecían artefactos residuo en los datos, ya que las ecuaciones matemáticas no se ajustaban perfectamente a los datos.

En el registro del potencial de acción compuesto, el artefacto de estimulación y la señal fisiológica se encuentran muy solapadas en el tiempo. Este hecho limita la aplicación con éxito de técnicas hardware de reducción del artefacto. La técnica software de sustracción digital mediante modelos no lineales para predecir el artefacto de estimulación a partir de un

artefacto sub-umbral, podría dar buenos resultados. Pero hay que considerar el gran incremento de tiempo de post-procesado que conlleva esta técnica. Por este motivo, las principales técnicas de reducción del artefacto utilizadas en el registro de respuestas ECAP están basadas en el tipo de señal de estimulación a utilizar o en el empleo de curvas de ajuste sobre la señal ya registrada para reducir el artefacto remanente. Las principales técnicas utilizadas, detalladas en el capítulo 5, son:

- Estimulación alternante
- Paradigma masker-probe
- Estimulación con pulsos trifásicos
- Ajuste exponencial
- Ajuste polinómico

1.7. Justificación y objetivos de esta tesis

El ajuste adecuado del procesador de voz del implante coclear es algo básico y de vital importancia para proporcionar una buena calidad de la percepción del sonido y de la inteligibilidad de la voz y posibilitar un aprovechamiento máximo del implante. Para programar un sistema de implante coclear multicanal, cada canal debe ser revisado para verificar la funcionalidad de la estimulación proporcionada por el electrodo, estimar el umbral de percepción (T -level) de los impulsos eléctricos y estimar el máximo nivel de confort (C -level) o máximo nivel de estimulación que el paciente acepta sin sensación de molestia. El rango dinámico de cada banda de audio se transforma al rango dinámico eléctrico de cada electrodo, que viene definido por los niveles T y C .

Una estimación poco precisa de estos parámetros degrada la calidad de la representación de la señal de audio, dando lugar a una pérdida de información en el patrón de potenciales de acción en las vías auditivas y, a veces también, a una percepción del sonido molesta. Cuando un electrodo no eficaz es activado, la banda espectral asociada a dicho electrodo no es adecuadamente representada y el paciente no percibe adecuadamente las características acústicas asociadas a esta banda. La imprecisión en la estimación de los parámetros C -level usualmente causa una percepción incómoda de la señal de audio, ya que los sonidos se oyen

demasiado débiles o demasiado fuertes, o también a una mala ecualización en la percepción de las diferentes bandas de frecuencia (algunas bandas demasiado débiles y otras demasiado fuertes en relación al promedio). Finalmente, una infraestimación de los parámetros T -level reduce la sensibilidad de los pacientes, mientras que una sobreestimación reduce el rango dinámico de la estimulación eléctrica, lo que disminuye la resolución en la percepción de la intensidad. Todos estos problemas limitan la capacidad de percepción de los pacientes implantados y reducen sus habilidades para la comprensión de la voz [Dawson1997] [Brill1997] [Sainz2003].

La programación del procesador es una tarea difícil basada en una serie de respuestas subjetivas a estímulos presentados en los distintos electrodos. Esta subjetividad se convierte en un problema mayor cuando los pacientes no son colaboradores, o son niños muy pequeños, o en el caso de pacientes con grandes dificultades en el desarrollo del lenguaje y habilidades comunicativas. En estos casos, el uso de información obtenida de medidas objetivas es de gran utilidad para evaluar la funcionalidad de los electrodos y estimar los niveles T y C [Brown1999]. Entre estas medidas disponemos del test de reflejo estapedial evocado mediante estimulación eléctrica, la telemetría de respuesta neural [Abbas1998] [Zimmerling1998] y los potenciales de tronco evocados mediante estimulación eléctrica [Hodges1997] [Stephan2000]. En esta tesis nos vamos a centrar en los potenciales de acción compuesto evocados mediante estimulación eléctrica, adquiridos mediante la telemetría de respuesta neural, constituyendo el estudio de los otros dos métodos líneas de investigación en nuestro grupo de trabajo.

El principal inconveniente en el registro del potencial de acción compuesto evocado mediante estimulación eléctrica (ECAP) es el artefacto de estimulación. La señal registrada presenta la respuesta fisiológica evocada, más una señal interferente originada por la propia señal de estimulación: el artefacto de estimulación. Para utilizar dicho potencial evocado en la estimación de los parámetros de programación del procesador de voz, es necesario disponer del potencial de acción compuesto limpio, libre de artefacto de estimulación. Por ello, el trabajo realizado en esta tesis doctoral aborda dos objetivos imbricados que son:

- Estudio detallado de las principales técnicas usadas en la reducción del artefacto de estimulación en el registro del potencial de acción compuesto, así como el desarrollo y evaluación de técnicas novedosas.
- Obtención de información a partir de los registros para mejorar el ajuste del procesador

del implante coclear, determinando los márgenes de fiabilidad de las estimaciones mediante análisis estadísticos adecuados. Adicionalmente, se pretende realizar un estudio sobre los períodos de refracción de las neuronas que intervienen en la generación de este potencial.

1.8. Organización de la tesis

La tesis se organiza en cinco partes. La primera parte está dedicada a realizar una introducción al implante coclear y a las medidas electrofisiológicas en pacientes implantados, presentando al artefacto de estimulación como el principal inconveniente en el registro de dichas medidas. En la segunda parte se describen las características de los pacientes incluidos en este estudio y las herramientas utilizadas para el registro del potencial de acción compuesto. En la tercera parte se presentan los principales métodos de reducción del artefacto de estimulación. Estos métodos, junto con otros métodos novedosos propuestos en este trabajo, se valorarán mediante análisis estadísticos adecuados. En la cuarta parte, se aplican los registros del potencial de acción compuesto para mejorar el ajuste del procesador de voz del implante coclear, y para estudiar el período de refracción de las neuronas involucradas en el proceso de generación de este potencial. El trabajo se cierra con una quinta parte, en la que se presentan las conclusiones y se proponen algunas líneas de investigación que quedan abiertas para trabajo futuro. La organización de la tesis corresponde al siguiente esquema:

Parte I: Introducción

- Capítulo 1: Introducción.

Parte II: Material y métodos.

- Capítulo 2: Población estudiada.
- Capítulo 3: Adquisición de registros.

Parte III: Reducción del artefacto de estimulación en registros ECAP.

- Capítulo 4: Evaluación automática de la calidad.
- Capítulo 5: Métodos de reducción del artefacto de estimulación.

Parte IV: Aplicaciones del potencial de acción compuesto.

- Capítulo 6: Estimación del período refractario.
- Capítulo 7: Programación procesador de voz.

Parte V: Discusión y conclusiones.

- Capítulo 8: Aplicación en un programa de implantes cocleares.
- Capítulo 9: Conclusiones y trabajo futuro.

Parte II

MATERIAL Y MÉTODOS

Capítulo 2

Población estudiada

En este capítulo se describe la población objeto de nuestro trabajo, el implante coclear utilizado y la programación del procesador de voz del implante coclear empleado por los pacientes.

2.1. Características de los pacientes estudiados

Este trabajo, encuadrado dentro de la línea de investigación “medidas electrofisiológicas objetivas en pacientes implantados”, está basado en el estudio de los pacientes incluidos dentro del programa de implantes cocleares de Servicio de O.R.L. del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Para este proyecto se han seleccionado 59 pacientes de diversas edades comprendidas entre 2 y 75 años, portadores del implante coclear *PULSAR_{CI}¹⁰⁰*, desarrollado por MED-EL. A todos estos pacientes se les sometió a una o varias sesiones post-operatorias para la obtención del potencial de acción compuesto. Estos 59 pacientes, desde un punto de vista descriptivo, presentan las siguientes distribuciones con respecto a una serie de variables (edad, sexo y etiología de la sordera):

- En cuanto a la edad, la figura 2.1 nos proporciona la distribución por grupos de edad.
- La figura 2.2 representa la división por sexos.
- La distribución de las distintas etiologías de la sordera en los pacientes implantados

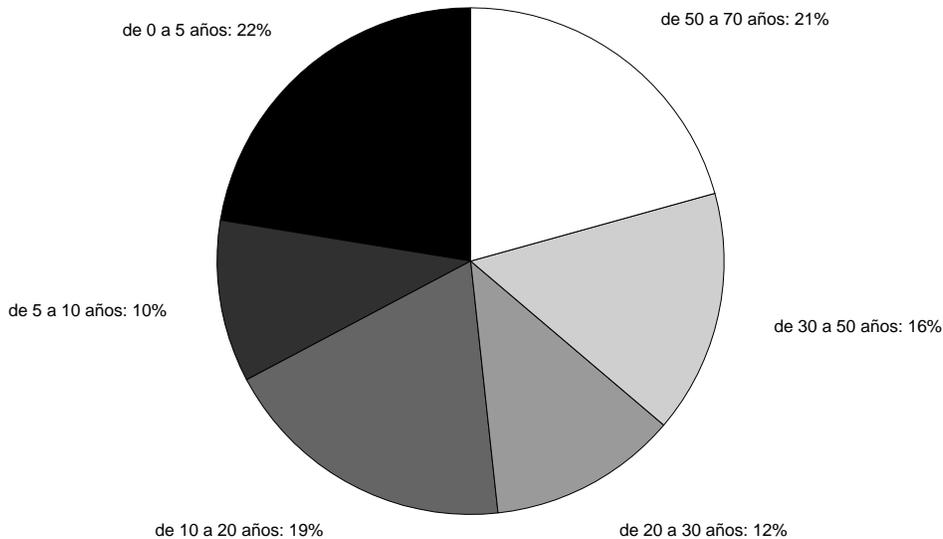


Figura 2.1: *Distribución por edad de la población estudiada.*

incluidos en este estudio puede observarse en la figura 2.3. Dicha proporción es similar en términos porcentuales a las distribuciones de poblaciones más amplias [Ruiz2002].

2.2. Implante coclear utilizado

Todos los pacientes incluidos en este estudio estaban implantados con el dispositivo MEDDEL PULSAR CI¹⁰⁰. Éste es un implante coclear multicanal, multiestrategia, que consta de dos partes: un estimulador coclear implantable y un procesador externo de voz.

El estimulador coclear implantable del sistema PULSAR CI¹⁰⁰ consta, básicamente de tres elementos: un pequeño receptor, una guía portaelectrodos activos con 24 contactos dispuestos en 12 canales de estimulación y un electrodo de referencia. El receptor va implantado permanentemente en el hueso temporal en posición retroauricular en un lecho óseo labrado al efecto. La guía de electrodos se inserta dentro de la cóclea en la escala timpánica previa cocleostomía y el electrodo de referencia se sitúa en posición extracoclear, bajo el músculo temporal. Su carcasa cerámica es de reducido tamaño, con un espesor de 4 mm y con una gran resistencia. Tanto la bobina inductora como toda la circuitería electrónica están incluidas en dicha carcasa cerámica blindada y sellada herméticamente y recubiertas de una fina lámina de elastómero de silicona. La figura 2.4 muestra una representación esquemática

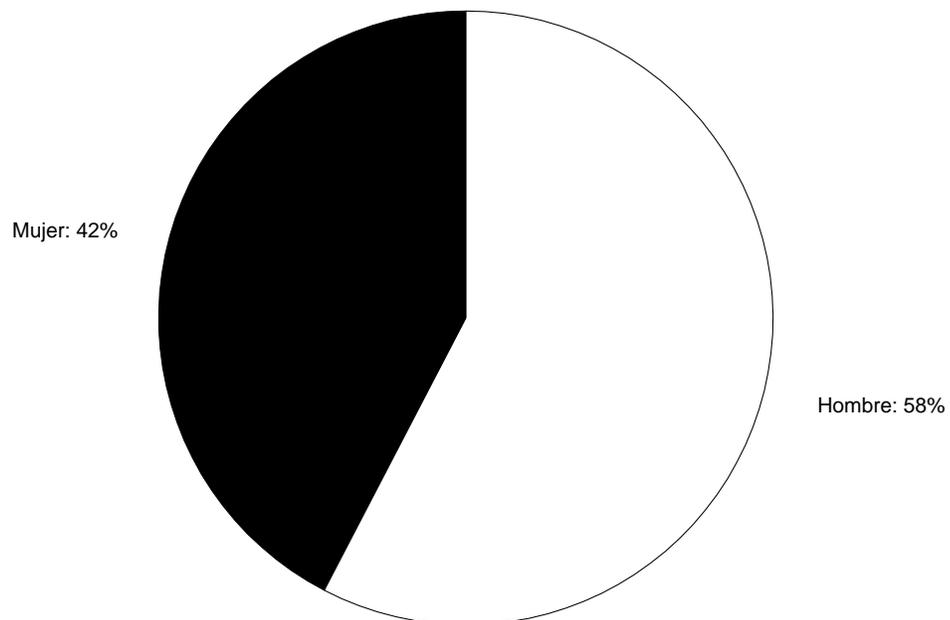


Figura 2.2: *Distribución según género de la población estudiada.*

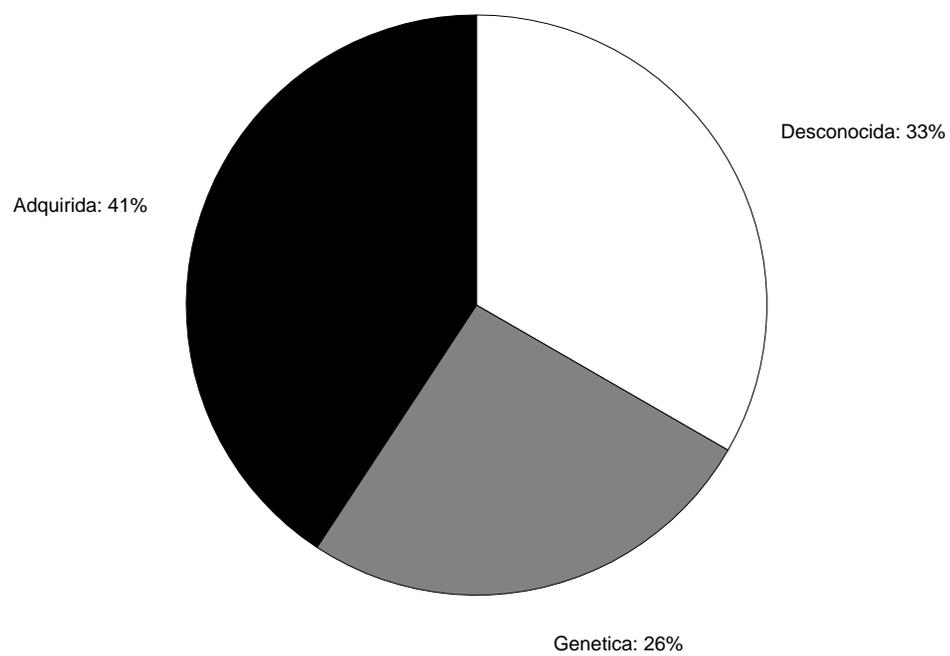


Figura 2.3: *Distribución etiológica de los pacientes implantados incluidos en este estudio.*

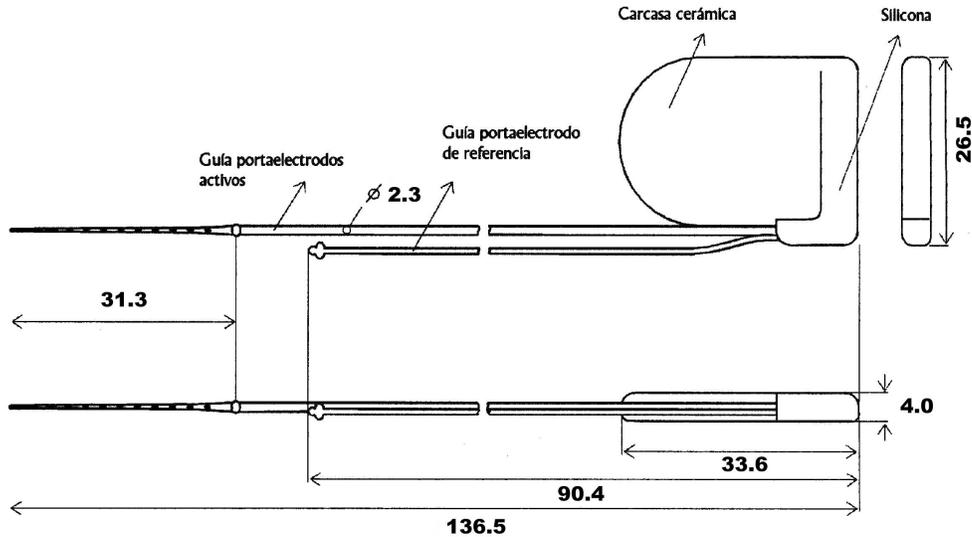


Figura 2.4: Esquema del implante coclear PULSAR CI¹⁰⁰. Unidades en mm.

de los componentes del implante y sus dimensiones. Todos los materiales utilizados en la construcción del implante han sido sometidos a pruebas de fiabilidad y biocompatibilidad.

El PULSAR CI¹⁰⁰ posee 12 canales independientes de estimulación monopolar. Cada uno dispone de dos contactos activos de estimulación que se encuentran montados en los lados opuestos de la guía portaelectrodos para mejorar las posibilidades de acercamiento al modiolos. La energía requerida por el implante, así como los datos para la estimulación del ganglio espiral, se envían desde el procesador externo de voz a través de un transmisor inductivo que se fija sobre la piel en el punto donde se encuentra el implante mediante atracción magnética, transmitiéndose por radiofrecuencia a través de la piel intacta. Así, la parte implantada no contiene baterías u otros componentes que necesiten ser reemplazados en el tiempo.

La parte implantada contiene los circuitos y componentes necesarios para obtener la alimentación de la señal transmitida, decodificar los datos transmitidos en la señal, y reconstruir y producir estímulos de acuerdo con las instrucciones recibidas en la señal transmitida desde el procesador. La eficacia de la conexión y la circuitería electrónica receptora es el principal factor que limita la velocidad total de estimulación disponible en un implante coclear. Esto es importante porque, cuanto mayor es la velocidad de estimulación, mayor número de datos han de ser transmitidos al implante. En el sistema PULSAR CI¹⁰⁰ se transmite información entre el procesador y el implante mediante transmisión digital con una tasa de 600 Kbits por

segundo, usando una portadora de 12MHz. Esto permite, en la configuración por defecto, estimular 12 canales, con una resolución en intensidad de 8 bits en cada canal, a una tasa de estimulación de 1515 pulsos por segundo en cada canal. Existe un protocolo de transmisión más avanzado (DP40++) que permite, la estimulación de 4225 pulsos por segundo en cada canal.

Todos los componentes electrónicos del implante, incluyendo la bobina inductora, se encuentran contenidos dentro de una compacta carcasa cerámica blindada. Ésta permite la transmisión de señales de radiofrecuencia siendo posible una transmisión adecuada con muy bajos requerimientos energéticos aún estando la antena incluida y protegida dentro de la carcasa. Además de sus características electrónicas favorables, el material empleado en el implante también posee una gran resistencia mecánica y es similar en dureza al hueso circundante.

La guía portaelectrodos está disponible en varios modelos:

- Array de electrodos estándar. La guía portaelectrodos estándar está unida a la carcasa cerámica del receptor y se inserta en el interior de la cóclea habiendo sido diseñada para permitir una colocación completa dentro de la cóclea en todo su recorrido con el mínimo trauma. La guía portaelectrodos contiene 24 contactos de estimulación dispuestos como 12 pares (un par para cada canal) espaciados a una misma distancia, de aproximadamente 2.4 mm. Este amplio número de contactos permite al PULSAR CI¹⁰⁰ estimular más de las dos terceras partes del órgano de Corti, previa inserción profunda en la escala timpánica. Los contactos están contruidos en platino con una pureza del 100 % y están unidos a un cableado aislado y dispuesto en espiral, de aleación de platino-iridio (90 %-10 %) que se encuentra a su vez conectado a la electrónica interna del implante. La superficie de contacto por canal es de 0.14 mm². Las dos placas de contacto de cada par de electrodos o canal de estimulación están interconectadas al implante de forma que ambos contactos de cada canal están emparejados eléctricamente en todo momento. La guía de electrodos estándar tiene una longitud total de 31.3 mm desde el extremo final al anillo marcador de silicona (véase la figura 2.4), que indica al cirujano que se ha realizado una inserción completa. Los electrodos se encuentran espaciados sobre un total de 26.4mm. El diámetro de la guía decrece ligeramente desde 1.3mm en su extremo basal a 0.5mm en su extremo apical.
- Array de electrodos medio. Este array proporciona 12 pares de electrodos con un espa-

ciado entre contactos moderado. Está especialmente indicado en los casos donde no se desea una inserción profunda, debido fundamentalmente a restricciones anatómicas.

- Array de electrodos comprimido. Está expresamente diseñado para pacientes con osificación parcial o malformación de la cóclea. Este array proporciona 12 pares de contactos equiespaciados sobre una distancia más corta, para maximizar el número de canales disponibles y optimizar el funcionamiento.
- Array de electrodos split. Está formado por dos guías portaelectrodos, una con 5 pares de contactos y otra con 7 pares de contactos. El diseño de este tipo de guía portaelectrodos obedece, como en el caso anterior, al deseo de mejorar los resultados en el caso de sujetos con cócleas osificadas total o parcialmente.
- Array de electrodos FLEX^{soft}. Es similar al array de electrodos estándar. Permite también inserción profunda, pero en este caso, la guía presenta una sección con una flexibilidad mecánica mayor, para disminuir el esfuerzo de la inserción.
- Array de electrodos FLEX^{cas}. Está especialmente diseñado para situaciones en las que no se desea una inserción más profunda de la zona basal de la cóclea. Presenta también una sección con mayor flexibilidad mecánica, disminuyendo el esfuerzo de la inserción.

El modo de funcionamiento estándar permite la utilización de estrategias de procesamiento de alta velocidad, que emplean estímulos en forma de pulsos bifásicos secuenciales, tales como “CIS” o “N-de-M” [Zierhofer1995] [Wilson1995] [Dorman1997a]. El implante PULSAR CI¹⁰⁰ soporta también nuevas técnicas de estimulación aún en desarrollo. Entre éstas técnicas cabe destacar “FineHearing” y “Intelligent Parallel Stimulation (IPS)”. Hasta ahora, los sistemas de implante coclear sólo eran capaces de transmitir la información relativa a la envolvente de la señal de audio. Con la técnica “FineHearing”, se persigue transmitir también los rápidos cambios de tono asociados a la estructura fina de la señal de audio. Por otra parte, la técnica “IPS” persigue estimular varias zonas de la cóclea simultáneamente sin que llegue a existir interacción entre canales. IPS usa técnicas avanzadas como “Channel Interaction Compensation”, “Sign-Correlated Stimulation” y “Triphasic Pulses”, para controlar automáticamente solapamientos del campo eléctrico.

El implante coclear PULSAR CI¹⁰⁰ permite el uso de pulsos bifásicos y pulsos trifásicos. La velocidad máxima de estimulación, en el modo por defecto, es de 18.181 pulsos por segundo, que habrían de repartirse entre los canales activados. Con el protocolo de transmisión avanzado (DP40++), la velocidad máxima es de 50.704 pulsos por segundo. La duración del pulso puede variar de $24.2\mu\text{s}$ por fase a $422.5\mu\text{s}$ por fase (de $2.08\mu\text{s}$ por fase a $425.0\mu\text{s}$ por fase con DP40++), y el rango de amplitud del estímulo comprende desde 0cu a 1200cu (cu="current unit", aproximadamente $1\text{cu}=1\mu\text{A}$).

Este modelo de implante siempre estimula en configuración monopolar. Esta estimulación requiere de forma inherente menor energía que la estimulación bipolar, al menos con los diseños de electrodos disponibles actualmente [DelaTorre2002]. El PULSAR CI¹⁰⁰ también incorpora un sistema de monitorización por retroalimentación (conocido como telemetría) que permite valorar la funcionalidad e impedancia de los electrodos. El implante incluye también el hardware necesario para el registro del potencial de acción compuesto.

En cuanto al procesador de voz, todos los pacientes incluidos en este estudio eran portadores del procesador de voz TEMPO+. Este procesador es retroauricular, cómodo, pequeño y ligero. Sus principales componentes se pueden apreciar en la figura 2.5.

Las dos principales funciones de adaptación individual del implante (programación y ajuste), requieren de la utilización de un interface conocido como DIB (Diagnostic Interface Box). El objetivo en el desarrollo del DIB fue combinar diferentes aplicaciones clínicas para el implante PULSAR CI¹⁰⁰, y no sólo la programación. Las utilidades posibles inherentes al DIB son:

- Programación del procesador de voz (en este caso TEMPO+).
- Telemetría.
- Estimulación para el registro de potenciales del tronco evocados mediante estimulación eléctrica.
- Estimulación para el registro de reflejo estapedial evocado mediante estimulación eléctrica.

En estos casos, el DIB constituye sólo el hardware de interface con un ordenador personal, requiriendo para cada una de esas utilidades un software específico.

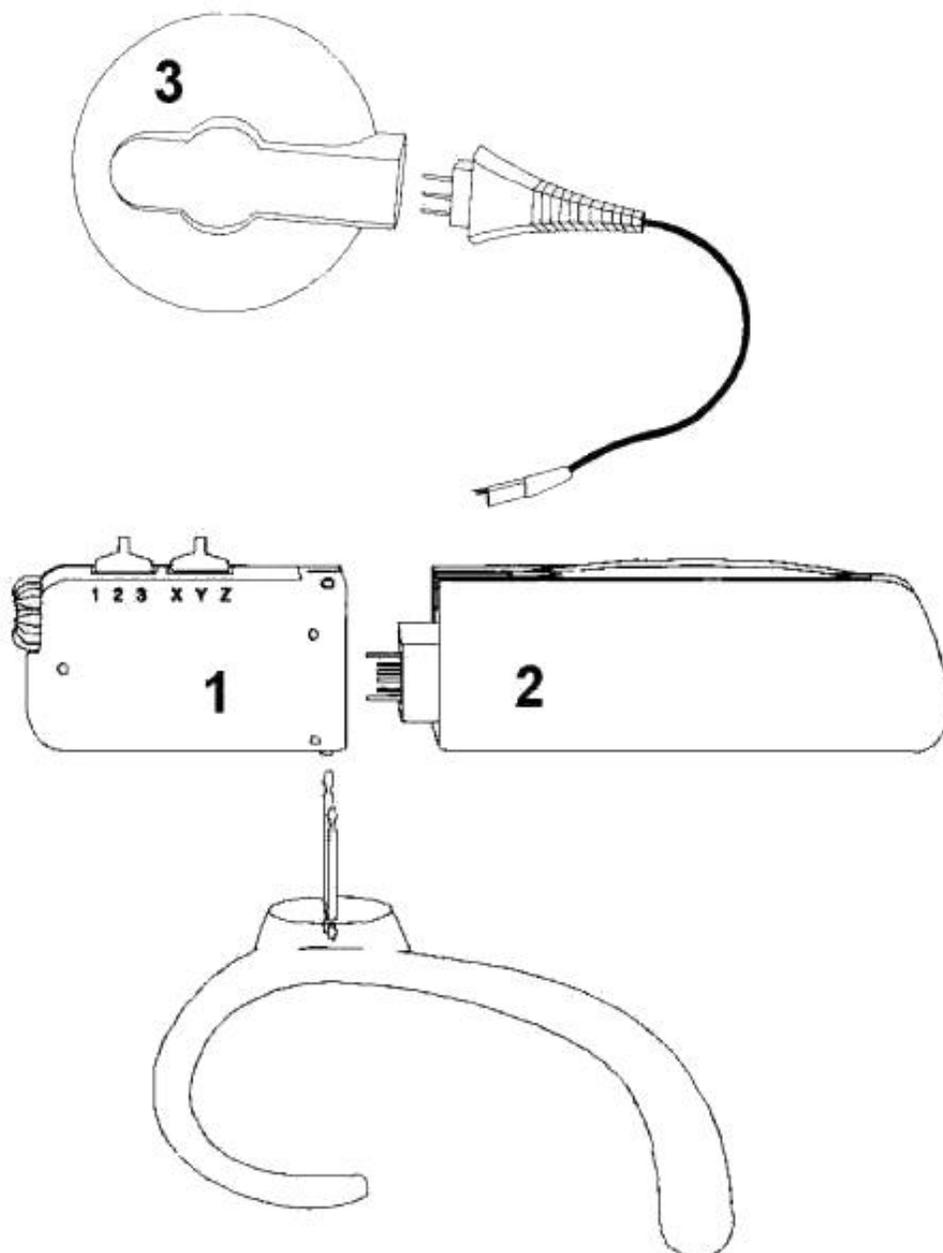


Figura 2.5: Esquema del procesador TEMPO+: (1) procesador, que incluye el micrófono, controles de volúmen, selector de programas y control de sensibilidad; (2) unidad de baterías; (3) transmisor de radiofrecuencia.

2.3. Programación del procesador del implante coclear

Programar el procesador del implante coclear es ajustar en el procesador una serie de parámetros programables para adaptar éste a las necesidades y características del paciente y proporcionarle la máxima calidad en la audición a través del implante coclear. Dentro de la programación existen parámetros que se centran en la interacción entre los electrodos y el nervio auditivo y otros que se centran en el procesamiento de la señal de audio. La interacción entre electrodos y las terminaciones del nervio auditivo va a venir determinada por cuáles son los electrodos que son activados, y, para cada electrodo, por el umbral de percepción (usualmente conocido como THR o *T*-level, del inglés Threshold) y el máximo nivel de confort (MCL o *C*-level, del inglés Maximum Comfortable Level). Los valores *T* y *C* establecidos para cada electrodo del implante determinan el rango dinámico eléctrico dentro del cual puede encontrarse el nivel de estimulación para dicho electrodo. Los parámetros programables para configurar el procesamiento de la señal de audio tienen por objeto permitir una percepción del sonido (y particularmente de la voz) con máxima calidad, una vez que han sido fijados los parámetros que determinan la interacción electrodo-nervio auditivo. La configuración del procesamiento de señal permite establecer el rango frecuencial de la señal de audio que es procesada, el ancho de banda y límites de frecuencia específicos para el canal asociado a cada electrodo, la ley que transforma el rango dinámico acústico al rango dinámico eléctrico, el efecto que tiene el control de volumen, la forma de gestionar las distintas configuraciones que se pueden programar en el procesador, etc.

Naturalmente, la fase más crítica de la programación del procesador se refiere a los parámetros que determinan la interacción entre el implante y el nervio auditivo, pues es en este aspecto en el que nos encontramos más variabilidad entre pacientes y en el que una desviación con respecto a los valores adecuados va a limitar la calidad de la percepción con el implante. El ajuste de estos parámetros requiere varias sesiones de trabajo con el paciente. Los parámetros referidos del procesamiento de señal son más fáciles de establecer por presentar mucha menos variabilidad entre pacientes. Normalmente, la utilización de valores por defecto proporciona buenos resultados y sólo en algunos casos se mejora ligeramente la calidad realizando pequeñas modificaciones con respecto a los valores por defecto [Sainz2003] [Sainz2002b] [DelaTorre2002b].

2.3.1. Encendido de electrodos

Los electrodos pueden ser o no encendidos dependiendo de que proporcionen o no una estimulación auditiva adecuada. Un electrodo que no proporciona una respuesta auditiva debe ser apagado, pues en caso contrario, la banda de frecuencias asociada a éste no será percibida por el paciente, además de estar el implante consumiendo recursos de forma innecesaria. Al ser desconectado el electrodo, se redefine el banco de filtros distribuyendo los canales activos en escala logarítmica sobre el eje de frecuencia, de modo que la desconexión del electrodo no va a impedir que perciba el sonido en la banda de frecuencias que estaba asociada al electrodo apagado, aunque va a suponer una pequeña disminución de resolución espectral. Las causas que hacen que los electrodos no proporcionen una estimulación adecuada y deban ser desconectados pueden ser las siguientes:

- Electrodos situados fuera de la cóclea: En este caso el electrodo no proporciona una estimulación del nervio auditivo o el paciente percibe una sensación auditiva de muy baja intensidad para niveles de estimulación muy altos, debido a la difusión de corriente en el medio fisiológico.
- Electrodos cuya estimulación no proporciona una respuesta auditiva: Si el electrodo está situado en una zona de la cóclea en la que las terminaciones nerviosas han sufrido lesiones muy importantes puede ocurrir que el paciente no perciba estímulos generados desde el electrodo o los perciba sólo débilmente para niveles muy altos de estimulación. En este caso el canal correspondiente debe ser también apagado.
- Estimulaciones colaterales: Si la estimulación desde un electrodo produce, además de la sensación auditiva, estimulaciones colaterales (sensaciones táctiles o actividad motora debido a una estimulación no controlada del nervio facial o mareos debido a la estimulación del vestibular), el electrodo debe ser desconectado.
- Problemas eléctricos en la guía:
 - Si un electrodo está en abierto (impedancia muy alta debido a un corte en el cable que conduce la corriente desde el estimulador al electrodo), no será posible la inserción de corriente y no proporcionará estimulación.
 - En caso de cortocircuito entre dos electrodos habrá que desconectar uno de ellos,

o los dos, para evitar una confusión entre bandas de frecuencia asociadas a estos electrodos.

El encendido de electrodos, durante la programación del procesador, se decide teniendo en cuenta la posición de la guía de electrodos mediante radiografía, la telemetría de impedancia (que mide la impedancia de cada uno de los electrodos del implante, así como la presencia de posibles cortocircuitos entre canales) y, especialmente, la respuesta subjetiva del paciente cuando éste proporciona la información solicitada por el programador.

2.3.2. Estimación del *T*-level y del *C*-level

Los umbrales (*T*-levels) y máximos niveles de confort (*C*-levels) son parámetros que se establecen independientemente para cada canal activado del implante. El *T*-level se define como el mínimo nivel de estimulación eléctrica que el paciente es capaz de percibir, mientras que el *C*-level se define como el máximo nivel de estimulación que el paciente tolera, para el electrodo considerado, sin llegar a sentir una sensación molesta. Usualmente estos parámetros son establecidos a través de las respuestas subjetivas de los pacientes a una serie de estímulos presentados sobre cada electrodo a distintas intensidades [Wilson1991] [Loizou1998]. Este procedimiento presenta diversas dificultades [Dawson1997] [Sainz2002c]:

- El método requiere una comunicación fluida entre el programador y el paciente que no siempre es posible, especialmente en el caso de niños, o pacientes con habilidades comunicativas limitadas.
- Una estimación precisa de los umbrales requiere que el paciente esté concentrado en la percepción de estímulos muy débiles, lo que no siempre es posible en el caso de niños o pacientes cuando aún no tienen mucha experiencia en el uso del implante. Adicionalmente, si el paciente presenta acúfenos (como ocurre en gran número de casos), el acúfeno enmascara la respuesta proporcionada por el implante dificultando o impidiendo una estimación precisa de los umbrales.
- Los máximos niveles de confort requieren presentar al paciente estímulos de alta intensidad, próximos al máximo nivel que tolera sin molestia. El concepto de nivel en que se produce una sensación molesta es muy subjetivo y además variable de un pa-

ciente a otro. Puede incluso variar para un mismo paciente a lo largo de la sesión de programación, dificultando la estimación de los *C*-levels.

- Puede ocurrir, también, que la estimulación en un electrodo para un cierto nivel produzca una sensación molesta sin que la sensación auditiva sea de sonido intenso. En estos casos, una programación basada en la definición de *C*-level daría lugar a una descompensación entre distintas bandas de frecuencia.

2.3.3. Efecto de una estimación inadecuada de *T*-levels y *C*-levels

Las consecuencias de una estimación inadecuada de los *T*-levels y los *C*-levels son el uso de un rango dinámico eléctrico inadecuado para el electrodo afectado. En la práctica, el efecto de los errores en la estimación de los parámetros de programación, puede verse parcialmente compensado por la posibilidad del paciente para ajustar el nivel global de estimulación proporcionado por el implante, a través del control de volumen.

En el caso de una infraestimación del *C*-level de un canal, el paciente va a percibir la banda de frecuencias correspondiente a dicho canal con una intensidad baja con respecto al resto de canales, perdiendo además sensibilidad y resolución en intensidad para los sonidos en esta banda. Si el *C*-level de un canal es excesivamente alto, en principio los sonidos en la banda de frecuencia afectada van a producir una sensación molesta, por lo que el paciente tenderá a reducir el nivel global de estimulación a través del control de volumen. Esto tiene como efecto que la estimulación va a ser insuficiente para todas las bandas de frecuencia (excepto la que estaba desajustada) con la consiguiente pérdida de sensibilidad y de resolución en intensidad.

En un trabajo previo realizado por el grupo de investigación [Sainz2003], se estimó el efecto que tienen los desajustes de los *C*-levels sobre la sensibilidad. Se encontró que una infraestimación del *C*-level de un electrodo de un 20 % produce una pérdida de sensibilidad de 10 dB, mientras que una sobreestimación del 20 % seguida de un reajuste del control de volumen reduce en 8 dB la sensibilidad para el resto de los electrodos. El efecto de una imprecisión en la estimación de los *T*-levels, produce también una pérdida de sensibilidad y de resolución en intensidad que puede afectar tanto al canal involucrado como al resto. Se comprobó que una infraestimación del *T*-level al 50 % de su valor óptimo reduce la sensibilidad en 5 dB para el electrodo afectado. La sobreestimación del *T*-level hace que en ausencia de

sonido, el procesador genere un estímulo que, estando en el nivel T -level establecido, resulta perceptible por el paciente. De este modo el paciente va a percibir un ruido de fondo aún en ausencia de sonido, cuyo efecto va a ser enmascarar los estímulos generados por sonidos débiles, con la consiguiente pérdida de sensibilidad tanto para el canal afectado como para el resto de los canales. Una sobreestimación del 50 % con respecto al valor óptimo reduce la sensibilidad en 7 dB para el canal afectado y en 5 dB para el resto de canales.

Puede observarse, por tanto, que una imprecisión en la estimación de los T -levels tiene mucho menos efecto sobre la sensibilidad que en el caso de los C -levels. Estas estimaciones nos dan una idea de la importancia de un buen ajuste del procesador y proporcionan una estimación cuantitativa del efecto que tienen las imprecisiones en la estimación de los T -levels y C -levels.

2.3.4. Programación del procesador basada en balanceo de canales

Teniendo en cuenta el efecto que tiene el desajuste de los niveles T y C sobre la percepción con el implante coclear, y por otra parte, la presencia del control de volumen, resulta en general más efectivo para el ajuste del procesador, orientar la atención al balanceo de los niveles C . Una vez balanceados los niveles C de los distintos electrodos, subiendo o bajando todos simultáneamente, se puede conseguir una programación adecuada. Este procedimiento tiene la ventaja de que la determinación precisa del nivel global no es crítica, puesto que el paciente dispone del control de volumen. Además, el balanceo entre canales se puede realizar a un nivel que se encuentre en la zona confortable para el paciente o realizarse a través de métodos indirectos, como por ejemplo, a través de audiometría tonal [Sainz2003]. El balanceo de canales también puede ser útil para establecer los niveles T . El ajuste de estos últimos parámetros no es excesivamente crítico, pues es fácil establecerlos de modo que estén ligeramente infraestimados y esto no va a tener consecuencias graves sobre la percepción con el implante coclear.

2.3.5. Programación de los pacientes incluidos en el estudio

El ajuste del mapa de programación del procesador de voz del implante coclear incluye, principalmente: decisión sobre cuáles electrodos deben ser encendidos, estimación de los niveles T , balanceo de los niveles C y determinación del volumen global.

En esta tesis se estudia la relación entre el potencial de acción compuesto (ECAP) y el mapa de programación. Los análisis estadísticos realizados son fiables sólo si la programación lo es. Para garantizar la fiabilidad de la programación, debemos destacar que:

- El programador del implante coclear posee una experiencia sobre más de 500 pacientes.
- Los pacientes son sometidos a varias revisiones periódicas, en las que el programador realiza una serie de pruebas subjetivas. El protocolo de seguimiento incluye revisiones durante la primera semana, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año después del encendido. Posteriormente, los pacientes son citados anualmente.
- Un equipo de logopedas realizan test de seguimiento, para determinar la evolución del paciente implantado. La comunicación entre el equipo logopédico y el programador es continua.

Capítulo 3

Adquisición de registros

En este capítulo se describen las características del sistema empleado en la adquisición del potencial de acción compuesto. También se analiza el procedimiento utilizado para la obtención de los valores numéricos de los registros originales, necesarios para su posterior procesamiento digital.

3.1. El equipo de registro

Para la obtención del potencial de acción compuesto evocado mediante estimulación eléctrica (ECAP) se ha utilizado el sistema EAPRS (EAP Recording System), desarrollado por MED-El para tal fin. Dicho sistema permite presentar diferentes tipos de pulsos de estimulación, registrando la respuesta evocada en una memoria interna del implante coclear. Mediante un sistema de telemetría los datos recogidos son transferidos a un sistema externo para su posterior procesamiento.

La configuración de los elementos que forman el equipo de registro para la medida del potencial de acción compuesto podemos observarla en la figura 3.1. El sistema de adquisición de registros consta de: un ordenador portátil o de sobremesa sobre el que se ejecuta un software específico, con una tarjeta de adquisición de datos, un interface y una bobina o coil, para la comunicación bidireccional con la parte interna del sistema de implante coclear. La figura 3.2 muestra el interface y la bobina utilizados, y la figura 3.3 muestra la ventana principal del software utilizado por el sistema EAPRS en la adquisición del potencial de acción compuesto.

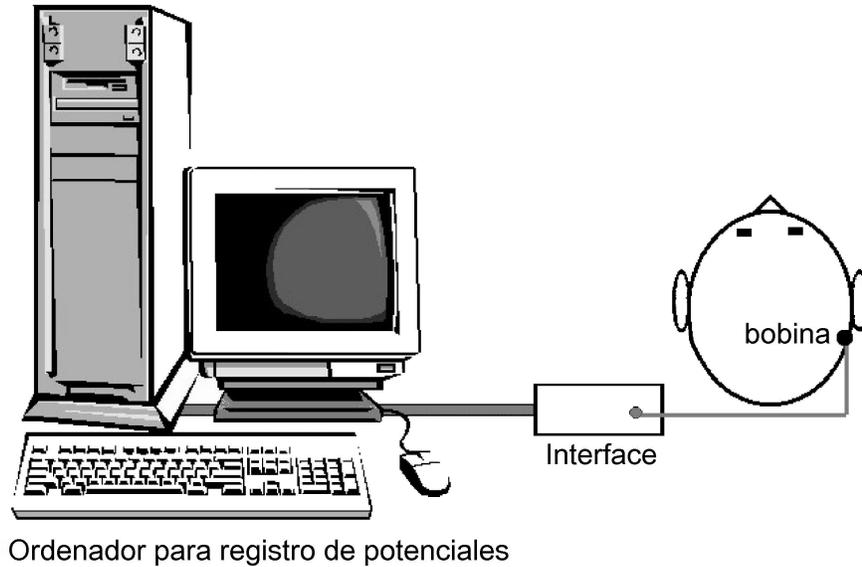


Figura 3.1: Configuración del equipo de registro para medida del potencial de acción compuesto.

El sistema EAPRS permite seleccionar el electrodo estimulador, el electrodo receptor, así como diferentes parámetros de configuración (tipo de pulso de estimulación, duración e intensidad de los pulsos, ventana de blanqueo del amplificador de instrumentación, etc.). El patrón de estimulación usado en este trabajo ha sido el modo de estimulación alternante, usando pulsos bifásicos anódico/catódico y catódico/anódico, con duraciones de cada fase entre 30 y 45 μs , y amplitudes hasta 1200 μA .

En la siguiente sección se explicará con más detalle la codificación empleada por el sistema de adquisición del potencial de acción compuesto: codificación Sigma-Delta Adaptativa con un bit de cuantización.

3.2. Codificación empleada por el sistema de adquisición

3.2.1. Codificación sigma-delta

La codificación sigma-delta es una técnica muy usada para convertir señales analógicas en secuencias digitales de alta frecuencia. La operación básica de un convertidor Sigma-



Figura 3.2: Interface (izquierda) y bobina (derecha) utilizados en el sistema EAPRS.

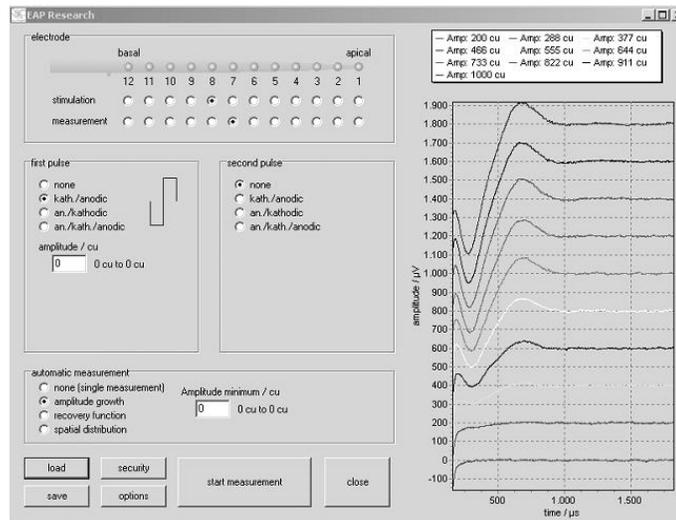


Figura 3.3: Software del sistema EAPRS.

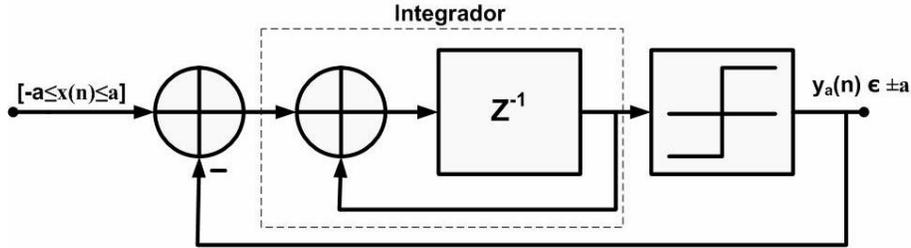


Figura 3.4: Modulador sigma-delta de primer orden: sistema de tiempo discreto.

Delta es intercambiar tasa de muestreo por resolución. Las señales son muestreadas a una tasa mucho mayor que la de Nyquist, pero con un solo bit de resolución en amplitud.

La figura 3.4 representa el codificador sigma delta de primer orden con 1 bit de cuantización. Está compuesto por un bloque de sustracción, un bloque integrador y un comparador. El principio básico es hacer evaluaciones bastas de la señal, medir el error, integrarlo y después compensar ese error. Como resultado, la señal de entrada $x(n)$ dentro del rango $[-a, +a]$, es convertida a la secuencia binaria de salida $y_a(n) \in \pm a$.

Si reemplazamos el cuantizador por un sumador más una fuente de ruido (ver figura 3.5), podemos obtener las siguientes relaciones en el dominio Z entre la señal de entrada ($X(z)$), el ruido de cuantización ($Q_a(z)$) y la secuencia de salida de dos niveles ($Y_a(z)$):

$$Y_a(z) = (X(z) - Y_a(z)) \cdot I(z) + Q_a(z) \quad (3.1)$$

Como

$$I(z) = \frac{z^{-1}}{1 - z^{-1}} \quad (3.2)$$

tenemos:

$$Y_a(z) = \underbrace{z^{-1}}_{STF(z)} \cdot X(z) + \underbrace{(1 - z^{-1})}_{NTF(z)} \cdot Q_a(z) \quad (3.3)$$

La función de transferencia de la señal $STF(z) = z^{-1}$ significa que la señal de entrada es representada en la secuencia de salida $y_a(n)$, retrasada una muestra. Esta función de transferencia no contiene ninguna limitación del ancho de banda de la señal de entrada. Así, cualquier señal de entrada, de rango $[-a, +a]$, puede ser procesada por el codificador sigma-delta. Por otra parte, la función de transferencia de ruido, $NTF(z) = (1 - z^{-1})$, traslada el ruido del cuantizador a altas frecuencias.

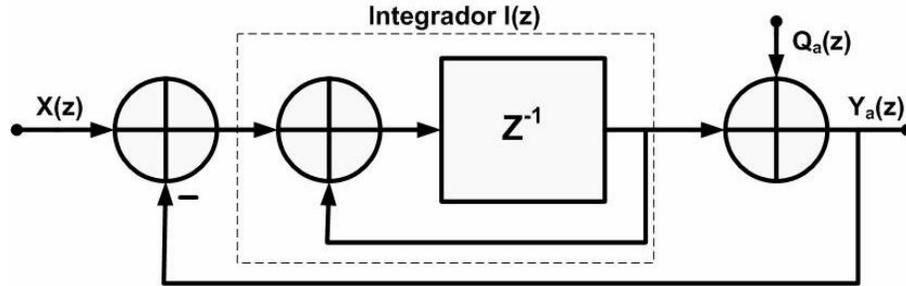


Figura 3.5: Modulador sigma-delta de primer orden: modelo lineal con fuente de ruido aditivo.

3.2.2. Codificación sigma-delta adaptativa con 1 bit de cuantización

Clemens M. Zierhofer propone una mejora de la relación señal ruido de los moduladores sigma-delta con 1 bit de cuantización. La figura 3.6 representa el principio de operación del codificador sigma delta adaptativo implementado en el sistema de adquisición de potenciales de acción compuesto EAPRS. La señal de entrada al codificador es $d(n)$, que es la diferencia entre la señal de entrada $x(n)$ (con rango $[-a, +a]$) y la señal $s(n)$. La señal $s(n)$ es una estimación basta de la señal de entrada $x(n)$ y asegura que la señal $d(n)$ permanezca en el rango $[-b, +b]$ (con $b < a$). La señal $d(n)$ es digitalizada con el modulador sigma delta operando en el rango reducido $[-b, +b]$ y por lo tanto, el ruido de cuantización generado es sólo una fracción b/a del ruido generado por el codificador estandar de la figura 3.4.

La transformada Z de la secuencia $y_b(n) \in \pm b$ es:

$$Y_b(z) = z^{-1}(X(z) - S(z)) + (1 - z^{-1})^k Q_b(z) \quad (3.4)$$

siendo $Q_b(z)$ la transformada Z del ruido generado en el cuantizador de 1 bit. La salida del codificador sigma delta adaptativo es una secuencia multinivel $w(n)$. Su transformada Z es:

$$W(z) = Y_b(z) + z^{-1}S(z) = \underbrace{z^{-1}}_{STF(z)} \cdot X(z) + \underbrace{(1 - z^{-1})^k}_{NTF(z)} \cdot Q_b(z) \quad (3.5)$$

$W(z)$ corresponde exactamente a $Y(z)$ en 3.3 para un sistema de primer orden ($k=1$). Las funciones $STF(z)$ y $NTF(z)$ permanecen sin cambiar ($STF(z) = z^{-1}$ y $NTF(z) = (1 - z^{-1})$). La única diferencia es el factor de ruido. Aquí el factor de ruido es $Q_b(z)$ en vez

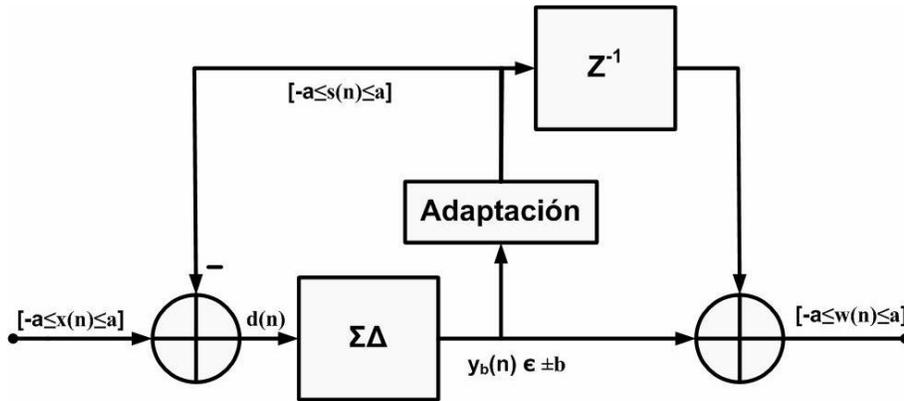


Figura 3.6: Modulador sigma-delta adaptativo: principio de operación.

de $Q_a(z)$, lo que supone una considerable reducción del ruido de cuantización. El incremento de la relación señal ruido con la técnica adaptativa, comparado con el esquema estándar, es aproximadamente:

$$G = 20 \log(a/b) \quad (3.6)$$

La figura 3.7 representa un modulador sigma delta adaptativo de primer orden. Las señales digitales o multinivel están etiquetadas con el subíndice '0'. La salida del cuantizador $y_0(n) \in \pm 1$ y la señal de predicción $s_0(n)$ son convertidas a las señales de realimentación $y_b(n) \in \pm b$ y $s(n)$ (con rango $[-a, +a]$) mediante un convertidor digital-analógico. La señal de salida $w_0(n)$ se obtiene añadiendo a la señal $s_0(n)$ retrasada por un periodo de reloj, la secuencia $y_0(n)$, la cual es multiplicada por un factor b (ya que $y_0(n) \in \pm 1$).

El funcionamiento del bloque de adaptación es intuitivamente claro. El código $y_0(n)$ indica si la señal $d(n)$ tiende a superar el rango $[-b, +b]$, adaptándose la señal $s_0(n)$ (y $s(n)$) para prevenir tal caso. La tabla 3.1 es un ejemplo de una fácil implementación del bloque de adaptación.

La señal $s(n)$ es una versión escalonada de la señal de entrada, donde la diferencia entre muestras vecinas es $+bq$, $-bq$ o cero. El parámetro q ($0 \leq q \leq 1$) define el tamaño de paso bq de $s(n)$. La figura 3.8 es un ejemplo de la codificación sigma delta adaptativa con el algoritmo de adaptación de la tabla 3.1, con $a=1$, $b=0.25$ y $q=0.5$. La gráfica 1 representa una señal de entrada limitada en banda $x(n)$, la gráfica 2 la predicción de la señal $s(n)$. Con los parámetros seleccionados, el tamaño del paso de $s(n)$ es $bq=0.125$. La señal diferencia $d(n)$ (gráfica 3) opera en el rango $[-0.25, +0.25]$. La señal digital multinivel salida del sistema

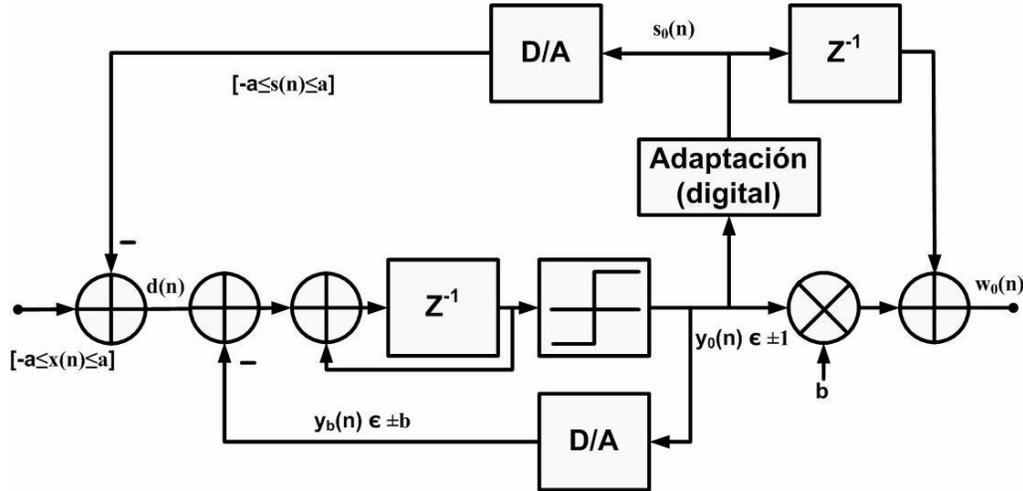


Figura 3.7: Modulador sigma-delta adaptativo de primer orden.

Tabla 3.1: Algoritmo de predicción de un sistema de primer orden

Código			Señal de predicción
$y_0(n)$	$y_0(n-1)$	$y_0(n-2)$	
+1	+1	+1	$s_0(n) = s_0(n-1) + bq$
-1	-1	-1	$s_0(n) = s_0(n-1) - bq$
Otras	combinaciones		$s_0(n) = s_0(n-1)$

$w_0(n)$ se muestra en la gráfica 4. Esta secuencia multinivel es una representación digital de la entrada $x(n)$ mucho mejor que la secuencia de dos niveles $y_a(n) \in \pm 1$ obtenida con el modulador sigma delta estandar de primer orden.

Reconstrucción de la señal a partir de la secuencia $y_0(n)$

La decodificación del modulador sigma delta adaptativo comentado anteriormente es bastante sencilla. A partir de la secuencia $y_0(n)$ se puede obtener la señal multinivel $w_0(n)$:

$$w_0(n) = s_0(n-1) + by_0(n) \tag{3.7}$$

La señal $s_0(n)$ es la señal de adaptación o predicción. Con los parámetros de la tabla 3.1, ante 3 unos negativos de la secuencia $y_0(n)$, $s_0(n)$ baja bq , y ante 3 unos positivos, sube

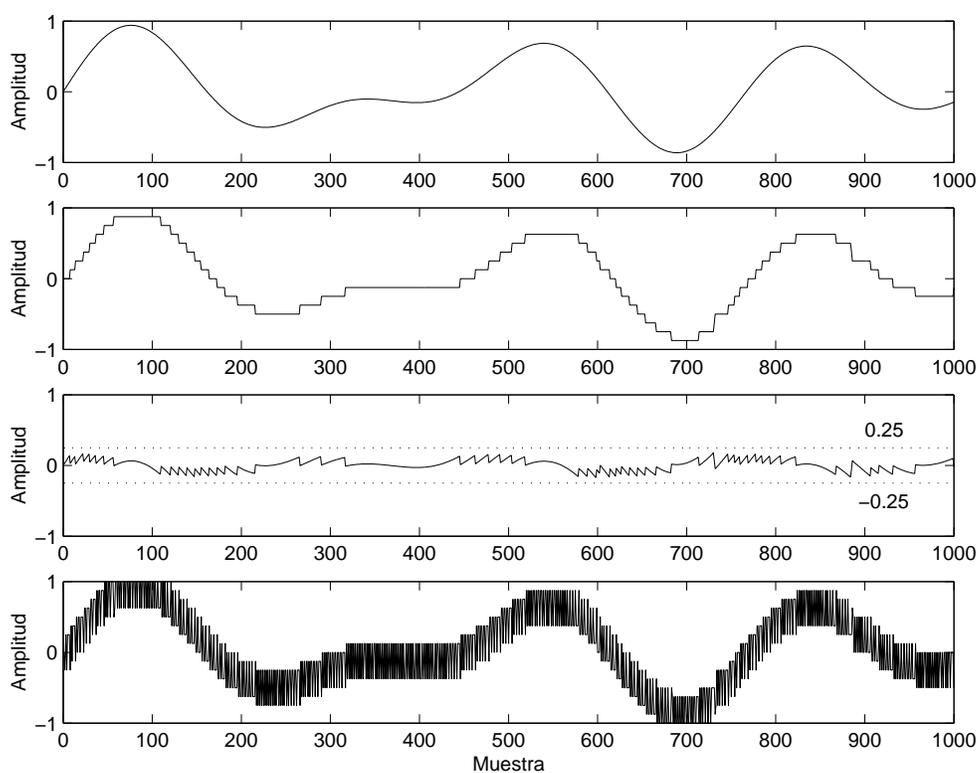


Figura 3.8: Formas de onda típicas de un codificador sigma delta adaptativo con $a=1$, $b=0.25$ y $q=0.5$. Gráfica 1: señal de entrada $x(n)$ limitada en banda. Gráfica 2: señal de predicción $s(n)$. Gráfica 3: Señal de entrada al modulador sigma delta: $d(n)=x(n)-s(n)$. Gráfica 4: Señal digital de salida multinivel $w_0(n)$.

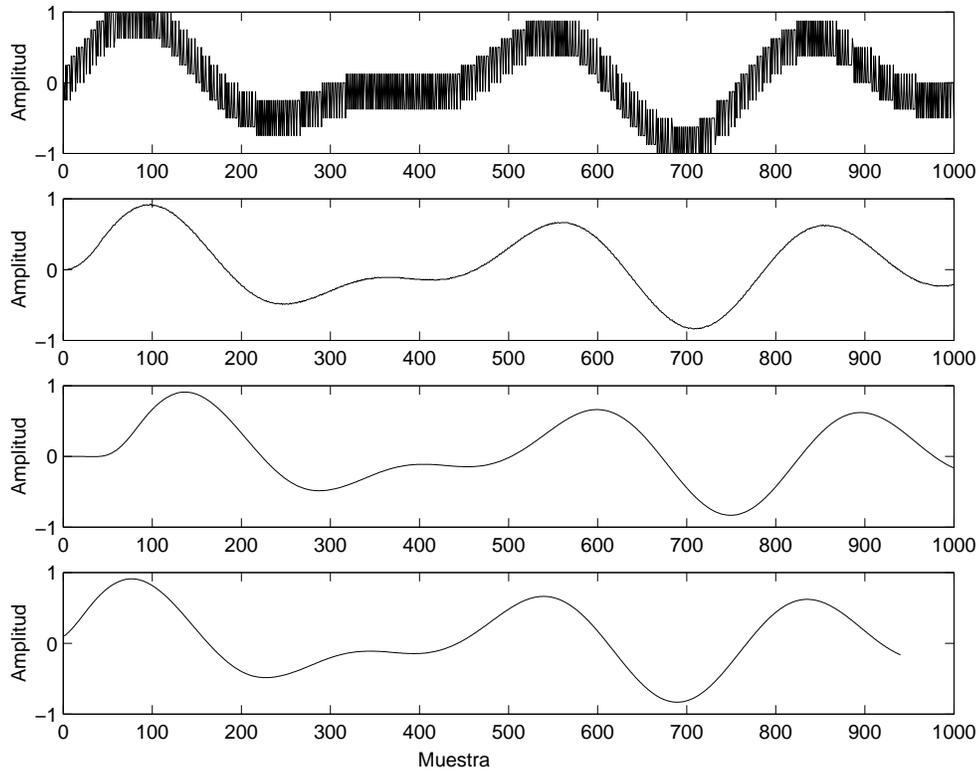


Figura 3.9: *Recuperación de $x(n)$ a partir de $w_0(n)$. Gráfica 1: señal multinivel $w_0(n)$. Gráfica 2: promediación de las últimas R muestras de la señal $w_0(n)$. Gráfica 3: suavizado de la señal anterior, tras aplicar un filtrado paso bajo de frecuencia de corte (f_s/R). Gráfica 4: versión de la señal de entrada $x(n)$, tras corregir el retardo introducido por los dos filtros anteriores (ver figura 3.8).*

bq. Con la señal $w_0(n)$ se puede obtener una versión de la señal de entrada ($x(n)$), sin más que promediar las últimas R muestras [Gray1987], siendo R la razón de sobremuestreo: $R = f_s/f_{max}$. La figura 3.9 muestra la obtención de la versión de la señal de entrada $x(n)$ a partir de $w_0(n)$. La señal digital de salida multinivel $w_0(n)$ utilizada es la misma que la obtenida en la figura 3.8. Así, la gráfica 1 de la figura corresponde con $w_0(n)$ y la gráfica 2 corresponde con la promediación de las últimas R muestras de la señal $w_0(n)$. La gráfica 3 es una versión suavizada de la señal anterior, tras aplicar un filtrado paso bajo de frecuencia de corte (f_s/R), ya que la señal se encuentra sobremuestreada por un factor de R . Por último, la gráfica 4 corrige el retardo introducido por los filtros anteriores, obteniéndose una versión de la señal de entrada $x(n)$ (ver figura 3.8).

3.3. Reducción de datos

Los registros ECAP son obtenidos mediante un amplificador de blanqueo (la entrada del amplificador está en corto-circuito durante un tiempo determinado tras el final del pulso de estimulación). Un modulador $\Sigma\Delta$ adaptativo, con una frecuencia de muestreo $f_s=1.2\text{MHz}$, convierte la señal de analógico a digital ([Zierhofer2000] [Gray1987]). En la modulación $\Sigma\Delta$ adaptativa, la señal está sobremuestreada por un gran factor de sobremuestreo, R . Cada respuesta es una secuencia de 2048 bits (que representan un registro de aproximadamente 1.7 ms). La demodulación de la señal precisa la generación de una señal de predicción para obtener una señal recuperada multinivel. Dicha señal recuperada es filtrada paso bajo, promediándose las últimas R muestras. Ya que la señal está sobremuestreada por un factor de R , se puede aplicar un filtrado posterior de suavizado, con frecuencia de corte $(1/R) * f_s$. Después, podemos submuestrear 1 de cada $R/2$ muestras. Así, cada respuesta puede ser eficazmente representada con 99 muestras a una frecuencia de muestreo de 60 kHz ($R = 40$). Considerando sólo el intervalo de tiempo donde la respuesta evocada puede estar presente (aproximadamente de 75 a 980 μs), cada respuesta evocada puede representarse con un vector de 57 muestras.

En la adquisición de datos realizada en este trabajo, para cada registro ECAP, se han adquirido 50 respuestas con estimulación bipolar anódica/catódica (respuestas a_k) y 50 con estimulación catódica/anódica (respuestas k_a). Después de representar cada respuesta como un vector de 57 componentes, los vectores a_k y k_a han sido promediados independientemente. Por lo tanto, para cada registro, inicialmente representado como 50 secuencias a_k y 50 k_a de 2048 bits cada una, se han obtenido dos vectores de 57 componentes, representando uno la respuesta a_k y otro la respuesta evocada k_a .

Ejemplo de una señal ECAP real

A continuación se muestra la decodificación y reducción de datos realizados sobre una señal ECAP real. El sistema EAPRS (“EAP Recording System”) utiliza la codificación sigma delta adaptativa con 1 bit de cuantización, explicada en la sección anterior, para digitalizar la señal registrada por los electrodos intracocleares. La salida del sistema codificador es una secuencia de 2048 bits (“0’s” y “1’s”), que se corresponde con $y_0(n)$ en el esquema del modulador de la figura 3.7 (donde un “0” corresponde a un valor “-1” de la señal $y_0(n)$ y un

“1” de la salida del sistema codificador a un valor “1” de $y_0(n)$). Realizando el proceso de decodificación, podemos recuperar la señal evocada original a partir de la secuencia $y_0(n)$.

Las figuras 3.10 y 3.11 ilustran dicho proceso de decodificación, para una respuesta real del potencial de acción compuesto. Las distintas señales involucradas son:

- Como hemos comentado $y_0(n)$ es la secuencia inicial de 2048 bits.
- $s_0(n)$ es la señal de adaptación, utilizando para el algoritmo de predicción la tabla 3.1, con $b=0.25$ y $q=0.5$.
- La señal $w_0(n)$ es la señal recuperada multinivel, de acuerdo con la ecuación 3.7.
- La señal $xx(n)$ es una versión de la señal evocada que deseamos decodificar, obtenida promediando las últimas R muestras de la señal $w_0(n)$ (siendo R la razón de sobremuestreo, $R = 40$).
- Ya que la señal está sobremuestreada por un factor de R , se puede aplicar un filtrado posterior de suavizado, con frecuencia de corte (f_s/R), obteniéndose la señal $xxf(n)$.
- Como la señal se encuentra sobremuestreada, podemos submuestrear 1 de cada $R/2$ muestras. La señal $X(n)$ muestra el resultado del proceso de decimación realizado, más la compensación del retardo introducido por el filtro para la promediación de las últimas R muestras y el filtro de suavizado. Como resultado, pasamos de una señal con 2048 muestras a una señal de 99 muestras.
- La señal $X(n)$ representa una única respuesta evocada, obtenida con estimulación ka. $Reg(n)$ corresponde con un registro ECAP, obtenido como resultado de la promediación de 50 respuestas del tipo $X(n)$.
- Considerando sólo el intervalo de tiempo donde la respuesta evocada puede estar presente (75-980 μs), podemos representar la señal evocada como un vector de 57 muestras, $Reg_{red}(n)$, cogiendo desde la muestra 4 a la muestra 60 de la señal $Reg(n)$.

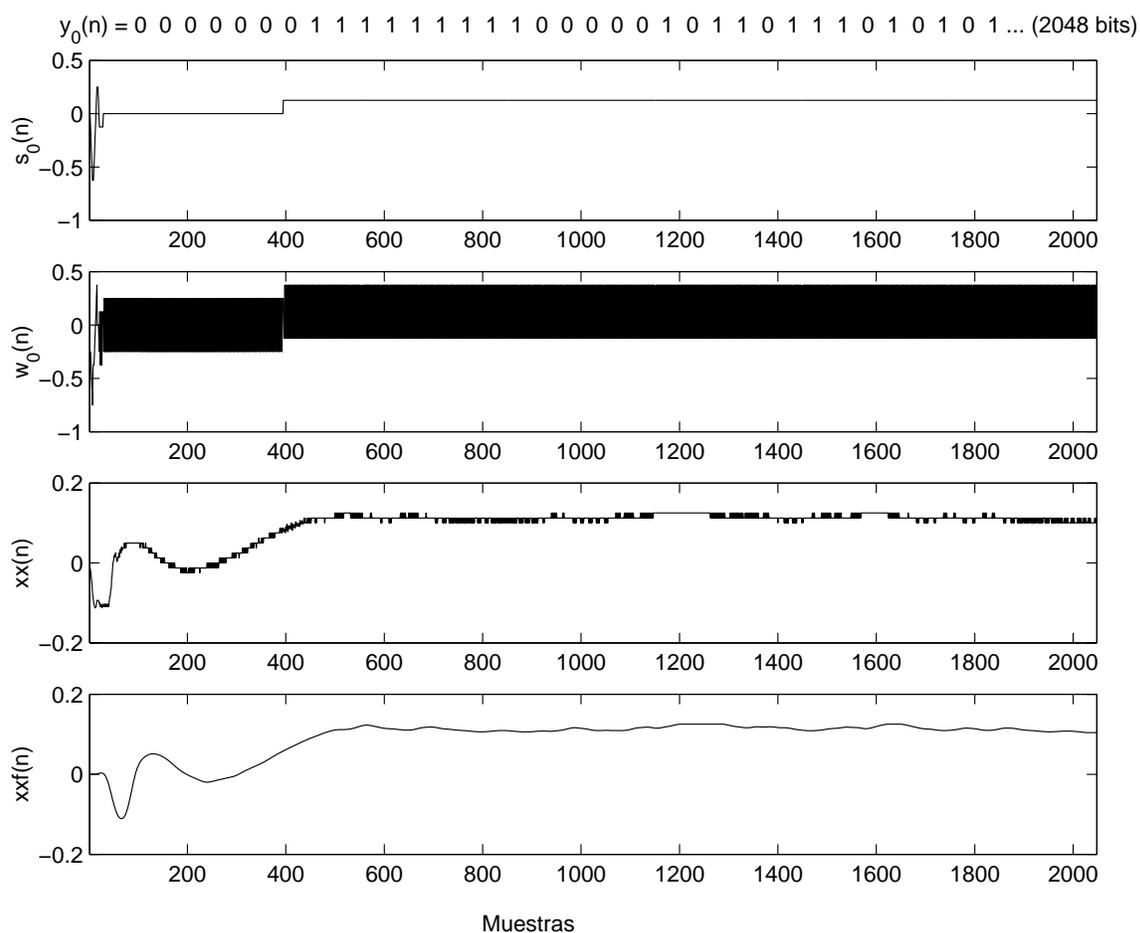


Figura 3.10: Proceso de decodificación de una señal ECAP real. $y_0(n)$ es la secuencia de 2048 bits salida del codificador del sistema EAPRS. $s_0(n)$ es la señal de adaptación utilizando la tabla 3.1, con $b=0.25$ y $q=0.5$. $w_0(n)$ es la señal digital multinivel. La señal $xx(n)$ se obtiene promediando las últimas R muestras de las señal $w_0(n)$. $xxf(n)$ es una versión suavizada de $xx(n)$.

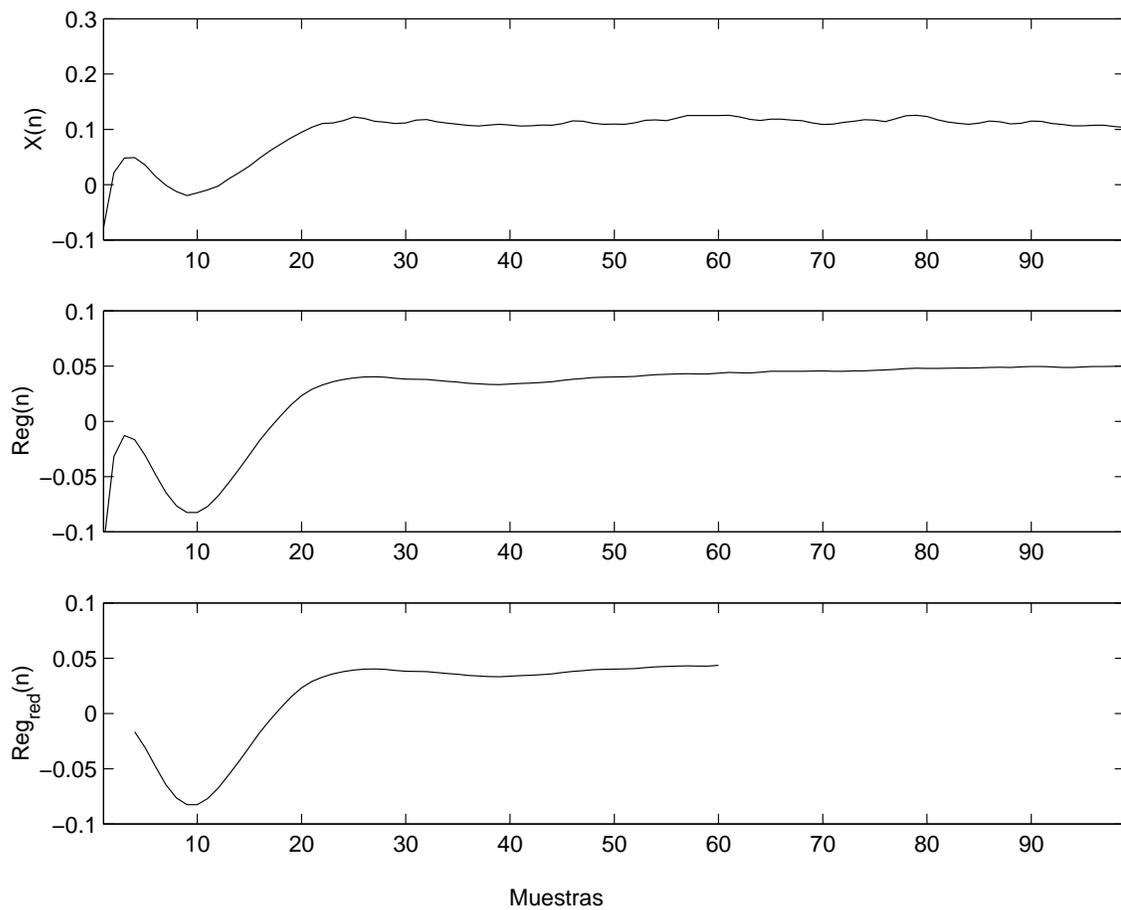


Figura 3.11: *Proceso de decodificación de una señal ECAP real. $X(n)$ muestra el proceso de decimación y compensación de retardo introducido por los filtros. $Reg(n)$ corresponde con el registro ECAP obtenido mediante la promediación de 50 respuestas del tipo de $X(n)$. $Reg_{red}(n)$ es una versión recortada de $Reg(n)$, considerando sólo el intervalo de tiempo donde la respuesta evocada puede estar presente.*

Parte III

REDUCCIÓN DEL ARTEFACTO DE ESTIMULACIÓN EN REGISTROS ECAP

Capítulo 4

Evaluación automática de la calidad

4.1. Introducción

En este capítulo se presenta un método para la evaluación automática de la calidad de respuestas del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (ECAP). La evaluación automática de la calidad:

- Permite comparar la calidad de los registros.
- Proporciona un criterio para aplicar técnicas de reducción del artefacto de estimulación.
- Permite comparar técnicas de reducción del artefacto de estimulación.

Para desarrollar el método propuesto de la evaluación de la calidad disponemos de una base de datos con registros ECAP evaluados por un experto. Otros autores ya han utilizado bases de datos con registros ECAP supervisados por un experto con otros fines [Botros2006]. El método propuesto aprenderá de la base de datos supervisada para proporcionar una evaluación de la calidad para un nuevo registro de forma automática.

4.2. Principio de funcionamiento

La evaluación de la calidad de respuestas ECAP está basada en un modelo de mezcla de Gaussianas (GMM) [Zhuang1996] [Hedelin2000] [Falk2004] [Dharanipragada2006]. El

GMM desarrollado en este trabajo se obtiene a partir de K registros ECAP supervisados $\{\vec{x}_k\}$ ($k = 1, 2, \dots, K$) con una calidad Q_k asignada por un experto. A cada registro supervisado se le asigna una función densidad de probabilidad Gaussiana $p(\vec{x}|k)$. De esta manera, el valor esperado de la calidad Q_A para un nuevo registro de entrada \vec{x} se obtiene de este modelo de mezcla de Gaussianas como:

$$Q_A(\vec{x}) = E[Q(\vec{x})] = \sum_{k=1}^K Q_k P(k|\vec{x}) \quad (4.1)$$

donde $P(k|\vec{x})$ es la probabilidad de la Gaussiana k dado el vector de entrada \vec{x} , que puede ser calculada usando la regla de Bayes:

$$P(k|\vec{x}) = \frac{p(\vec{x}|k)P(k)}{p(\vec{x})} \quad (4.2)$$

donde $p(\vec{x}|k)$ es la función densidad de probabilidad de la Gaussiana k evaluada en el vector de entrada \vec{x} ; $P(k)$ es la probabilidad a priori de la Gaussiana k ; y $p(\vec{x})$ es la densidad de probabilidad a priori del vector de entrada \vec{x} , que puede ser estimada en el GMM como:

$$p(\vec{x}) = \sum_{k=1}^K p(\vec{x}|k)P(k) \quad (4.3)$$

La probabilidad $P(k)$ es considerada igual para todas las Gaussianas (ya que cada Gaussiana proviene de un registro supervisado). Por lo tanto, podemos considerar $P(k) = 1/K$.

La expresión general de la función densidad de probabilidad de la Gaussiana $p(\vec{x}|k)$ es:

$$p(\vec{x}|k) = \frac{1}{(2\pi)^{N/2}(|\Sigma_k|)^{1/2}} \exp\left(-\frac{(\vec{x} - \vec{\mu}_k)^t(\Sigma_k^{-1})(\vec{x} - \vec{\mu}_k)}{2}\right) \quad (4.4)$$

donde $\vec{\mu}_k$ es la media de la Gaussiana k ($\vec{\mu}_k = \vec{x}_k$); Σ_k es la matriz de covarianza de la Gaussiana k ; el argumento de la exponencial es un producto matricial; $(\vec{x})^t$ representa la transpuesta de \vec{x} y $|\Sigma_k|$ es el determinante de Σ_k . Como todas las Gaussianas han sido generadas a partir de un conjunto de vectores supervisados $(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_K)$, las funciones densidad de probabilidad se pueden simplificar considerando matrices de covarianza esféricas y comunes

a todas las Gaussianas. En este caso, la ecuación 4.4 puede ser expresada como:

$$p(\vec{x}|k) = \frac{1}{(2\pi\sigma^2)^{N/2}} \exp\left(-\frac{\|\vec{x} - \vec{x}_k\|^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4.5)$$

donde σ^2 es la varianza asignada a todas las componentes de todas las Gaussianas. Con estas consideraciones, $Q_A(\vec{x})$ se estima como:

$$Q_A(\vec{x}) = \frac{\sum_{k=1}^K Q_k \exp\left(-\frac{\|\vec{x} - \vec{x}_k\|^2}{2\sigma^2}\right)}{\sum_{k=1}^K \exp\left(-\frac{\|\vec{x} - \vec{x}_k\|^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (4.6)$$

El valor σ^2 debe ser lo suficientemente grande como para permitir al conjunto de vectores supervisados ($\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_K$) generalizar la estimación de la calidad para un nuevo vector de entrada. Por otra parte, debe ser lo suficientemente pequeño para no suavizar excesivamente la estimación de la calidad. Hay un compromiso, por tanto, entre la capacidad de generalización y el suavizado de las probabilidades. En el límite cuando $\sigma^2 \rightarrow 0$, la calidad asignada al vector de entrada es la de la Gaussiana más próxima:

$$\lim_{\sigma^2 \rightarrow 0} Q_A(\vec{x}) = Q_{kn} \quad \text{con} \quad kn = \min_{k=1..K}^{-1}(\|\vec{x} - \vec{x}_k\|^2) \quad (4.7)$$

y en el límite cuando $\sigma^2 \rightarrow \infty$, a todos los vectores de entrada se le asigna la calidad promedio:

$$\lim_{\sigma^2 \rightarrow \infty} Q_A(\vec{x}) = \sum_{k=1}^K Q_k \quad (4.8)$$

El valor óptimo de σ^2 es el valor más pequeño que mantiene la capacidad de generalización, y depende de la dimensionalidad del espacio de representación (N) y del número de vectores supervisados (K) incluidos en la definición de la calidad. Cuando N se reduce, las distancias $\|\vec{x} - \vec{\mu}_k\|^2$ son más pequeños, y se puede usar un valor más pequeño de σ^2 sin perder capacidad de generalización. Cuando K aumenta, se puede usar también un valor más pequeño de σ^2 sin perder generalización. Obviamente, cuando el número de vectores supervisados aumenta, la estimación automática de la calidad se hace más consistente. Sin embargo, se debe tener en cuenta la dificultad de supervisar un gran número de registros. Por lo tanto, es recomendable reducir el número de dimensiones N del espacio de representación.

Reducción del número de componentes en el espacio de representación

Mediante un Análisis de Componentes Principales (PCA) [Jackson1991], la dimensionalidad del espacio de representación se puede reducir, conservando el mejor compromiso entre el número de coeficientes y la representación de la variabilidad de la señal original.

Los registros se aproximan como:

$$\vec{x} \approx \sum_{n=1}^{N_B} b_n \vec{e}_n \quad \text{donde} \quad b_n = \langle \vec{x}, \vec{e}_n \rangle \quad (4.9)$$

donde \langle, \rangle denota el producto escalar y \vec{e}_n ($n=1,2,\dots,N_B$) los N_B primeros autovectores del Análisis en Componentes Principales. Así, cada registro \vec{x} se representa por un conjunto de N_B parámetros $\vec{b} = \{b_1, \dots, b_{N_B}\}$ (por un vector de N_B componentes).

Finalmente, ya que la calidad de un registro es evaluada atendiendo a la forma de la onda (y no a las amplitudes), es necesario normalizar los vectores:

$$\vec{B} = \frac{\vec{b}}{\|\vec{b}\|} = \frac{\vec{b}}{\sqrt{\langle \vec{b}, \vec{b} \rangle}} \quad (4.10)$$

En resumen, la calidad asignada a un nuevo registro \vec{x} , representado como un vector normalizado \vec{B} con N_B coeficientes, está basada en un modelo de mecla de Gaussianas obtenido a partir de K registros supervisados $\{\vec{x}_k\}$ ($k = 1, 2, \dots, K$) representados como K vectores normalizados $(\vec{B}_1, \vec{B}_2, \dots, \vec{B}_K)$, cada uno con una calidad asignada por un experto (Q_1, Q_2, \dots, Q_K) . Esta calidad se obtiene como:

$$Q_A(\vec{x}) = \frac{\sum_{k=1}^K Q_k \exp\left(-\frac{\|\vec{B}-\vec{B}_k\|^2}{2\sigma^2}\right)}{\sum_{k=1}^K \exp\left(-\frac{\|\vec{B}-\vec{B}_k\|^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (4.11)$$

4.3. Descripción del método desarrollado

Para establecer el conjunto de Gaussianas, hemos usado 102 registros pertenecientes a 34 sujetos (3 de cada uno), adquiridos en modo alternante. Por cada medida realizada en modo alternante se obtiene un registro obtenido con un pulso bifásico de estimulación anódico/catódico (ak) y otro catódico/anódico (ka). El registro resultante con estimulación alter-

nante será el resultado de promediar ambos registros mediante un peso α . De esta manera, a partir de cada pareja de registros (ak-ka) hemos obtenido 9 registros ECAP usando $\alpha = \frac{1}{8} \cdot i$ ($i = 0, 1, \dots, 8$), con un total de 918 registros. Después de la reducción de datos descrita en la sección 3.3, los registros \vec{x} se representan por un vector de 57 componentes, cada una correspondiendo con una muestra de la señal. Gracias a la reducción en el espacio de representación llevada a cabo, cada registro ha sido representado por un vector de 7 componentes ($N_B=7$), \vec{B}_k . Este proceso incluye PCA (con un error cuadrático medio inferior al 0.5 %) y normalización de los vectores en el espacio de representación reducido. Los autovalores del Análisis en Componentes Principales realizado sobre los 918 registros permite generar vectores aleatorios. Así, hemos extendido la base de vectores de entrenamiento a 3000 vectores ($K=3000$). Cada vector ha sido evaluado por un experto, asignando una calidad en el rango (0-10). La extensión aleatoria de la base de datos de entrenamiento intenta mantener uniforme el número de registros para cada calidad asignada. La figura 4.1 muestra ejemplos de registros con diferentes valores de calidad asignada por el experto. Un registro es considerado “ideal” cuando se cumplen los siguientes tres requisitos:

- El mínimo N_1 y el máximo P_2 se encuentran bien definidos.
- Comportamiento plano tras el máximo P_2 .
- Permite una medida de la amplitud y latencia fiable.

La varianza asociada a las Gaussianas para obtener automáticamente la calidad se ha establecido al valor de $\sigma^2 = 0,001$, considerando el valor de la distancia cuadrática media entre cada vector y su vecino más próximo para el conjunto $(\vec{B}_1, \dots, \vec{B}_K)$:

$$E[|\vec{B}_k - \vec{B}_{n(k)}|^2] = 0,00086 \quad \text{donde} \quad n(k) = \min_{k' \neq k}^{-1} (|\vec{B}_k - \vec{B}_{k'}|^2) \quad (4.12)$$

4.4. Validación de la calidad estimada automáticamente

Para validar el método propuesto de evaluación automática de la calidad de un registro ECAP, se ha realizado un análisis de regresión lineal entre la calidad proporcionada por el método automático, Q_A , y la calidad asignada por el experto, Q_E . En el análisis de regresión

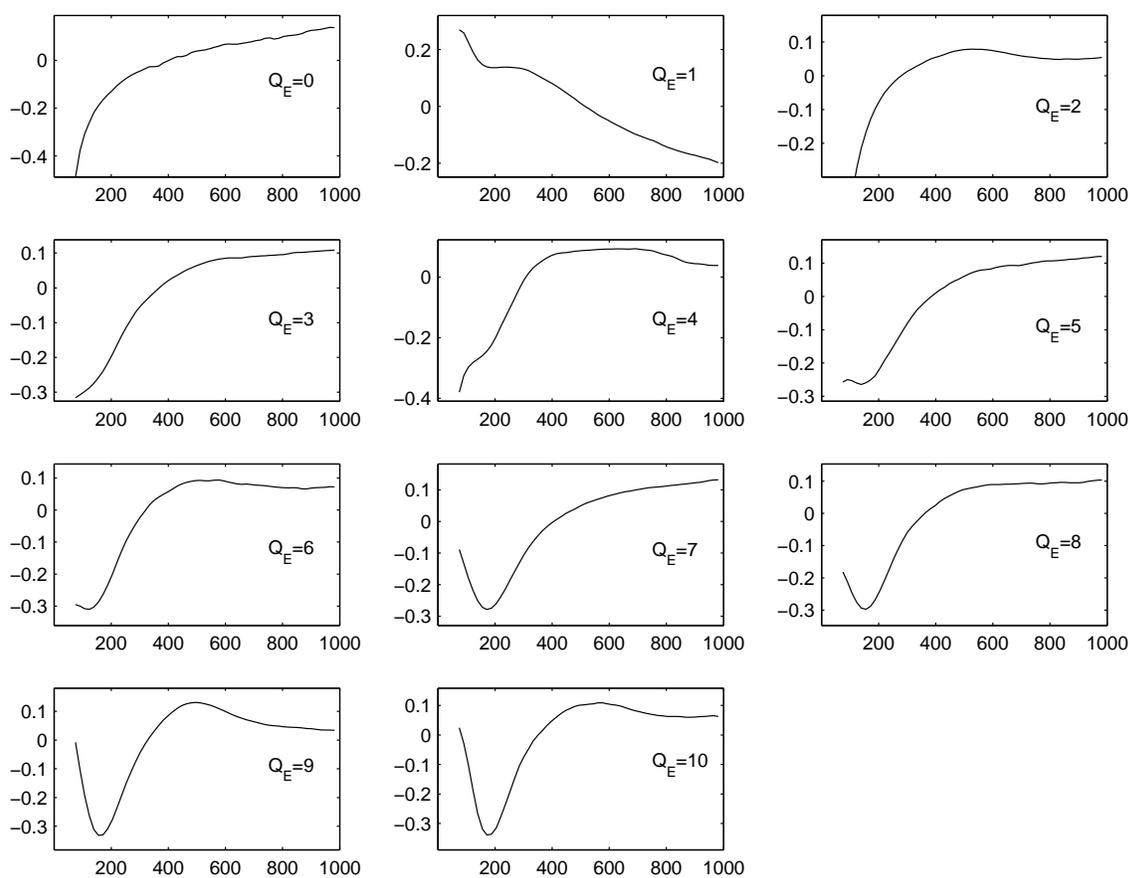


Figura 4.1: Ejemplos de registros ECAP (amplitud normalizada versus tiempo en μs) con diferentes unidades de calidad asignada por el experto, en el rango (0-10).

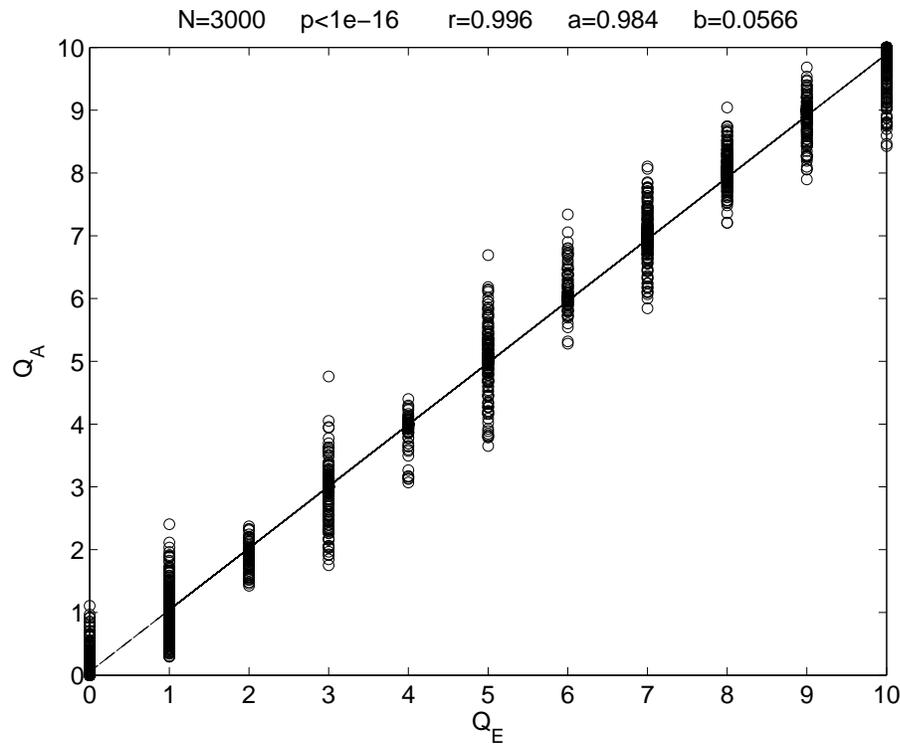


Figura 4.2: Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre la calidad automática (Q_A) y la calidad de experto (Q_E) para los 3000 vectores ECAP considerados en la estimación de Q_A . Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).

realizado, los datos se han ajustado con un modelo lineal del tipo:

$$y = ax + b \quad (4.13)$$

donde a y b son la pendiente y la ordenada en el origen respectivamente, y corresponde a los valores Q_A y x a Q_E . El análisis de regresión lineal incluye el cálculo del coeficiente de correlación r y de la probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística entre x e y , o p . La figura 4.2 representa Q_A versus Q_E para los 3000 vectores ECAP considerados en la estimación de Q_A (base de vectores de entrenamiento). La calidad Q_A es ligeramente diferente de Q_E , debido al efecto de suavizado asociado al uso de una varianza no nula (varias Gaussianas del modelo GMM contribuyen al valor asignado Q_A). El análisis de regresión lineal realizado muestra una dependencia estadísticamente significativa ($p < 1e-16$), y un gran coeficiente de correlación ($r=0.996$).

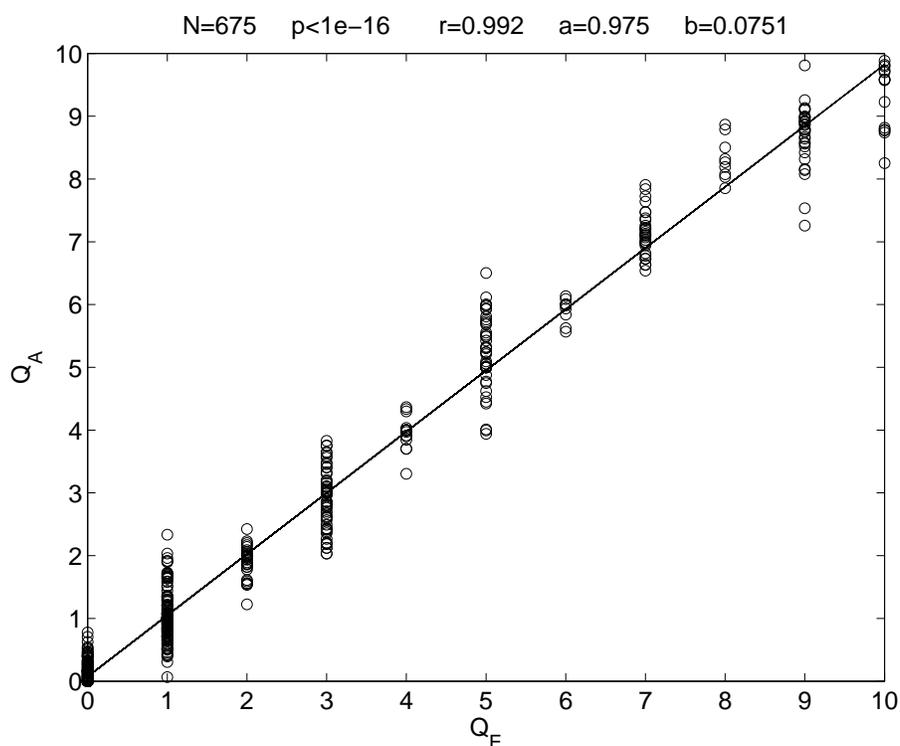


Figura 4.3: Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre la calidad automática (Q_A) y la calidad de experto (Q_E) para los 675 vectores ECAP considerados en el conjunto de validación. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).

Sin embargo, la correlación entre Q_A y Q_E mostrada en la figura 4.2 no garantiza que el método automático de estimación de la calidad sea adecuado, ya que se ha comparado Q_A y Q_E para los registros usados en la definición de Q_A . Con objeto de validar el método automático de asignación de calidades, se ha comparado Q_A y Q_E para un nuevo conjunto formado por 75 registros ECAP en modo alternante (75 registros obtenidos con estimulación anódica/catódica y 75 con catódica/anódica), obtenidos de 25 sujetos diferentes a los empleados para generar la base de datos de entrenamiento. Cada pareja de registros se ha usado para generar 9 registros ECAP usando $\alpha = \frac{1}{8} \cdot i$ ($i = 0, 1, \dots, 8$). Cada uno de los 675 registros tiene una calidad Q_E asignada por el experto. La figura 4.3 muestra la calidad automática versus la calidad asignada por el experto para los 675 registros que conforman el conjunto de vectores de validación.

El análisis de regresión indica una clara dependencia estadística entre ambas estima-

ciones de la calidad ($p < 1e-16$). El coeficiente de correlación es también grande ($r=0.992$), aunque es ligeramente inferior que para el conjunto de vectores de entrenamiento. La elevada correlación entre Q_A y Q_E sobre el conjunto de validación indica que el método automático propuesto proporciona una estimación consistente de la calidad de los registros.

Capítulo 5

Métodos de reducción del artefacto de estimulación

5.1. Introducción

En este capítulo se presentan los métodos de reducción del artefacto de estimulación más utilizados en el registro del potencial de acción compuesto a través del implante coclear. También se detallan los nuevos métodos de reducción que este trabajo aporta. El método automático de evaluación de la calidad desarrollado en el capítulo 4 permite realizar una comparación de los distintos métodos de reducción del artefacto.

Las técnicas de reducción del artefacto de estimulación, analizadas con mayor detalle a lo largo de este capítulo, son:

- Estimulación alternante

La respuesta biológica se obtiene por promediación de pulsos de estimulación bifásicos anódico/catódico y catódico/anódico. El método de estimulación alternante convencional utiliza un peso igual a 0.5 para la promediación. Debido a las no linealidades del sistema, 0.5 no tiene por que ser el valor óptimo. Haciendo uso del método de evaluación de la calidad desarrollado en el capítulo 4, proponemos el método de estimulación alternante generalizada. Este método proporciona el peso óptimo para la promediación con un criterio de máxima calidad.

- Restar respuesta para nivel nulo de estimulación

El preamplificador del sistema de registro del potencial de acción compuesto se encuentra desconectado durante el intervalo de tiempo que dura la estimulación. Si realizamos un registro del potencial insertando pulsos de amplitud nula, obtenemos una estimación del artefacto provocado por el transitorio en el preamplificador (artefacto de blanking). Restando esta estimación a registros adquiridos con niveles superiores de estimulación, obtendremos respuestas más claras y libres de este artefacto. El método de evaluación de la calidad permite generalizar la resta de la estimación del artefacto de blanking, con un criterio de máxima calidad.

- Paradigma masker-probe

Este método se basa en las propiedades de refracción de las neuronas involucradas en el proceso de generación del potencial de acción compuesto. El método masker-probe convencional utiliza tres tipos de pulsos de estimulación diferentes: el pulso “masker” (presentado al comienzo de la medida), el pulso “probe” (presentado tras un pequeño intervalo de tiempo) y el pulso “masker-probe” (que consiste en los dos pulsos anteriores). Combinando estos tres pulsos podemos obtener la respuesta biológica asociada al pulso “probe” libre de artefacto. Este método se basa en la linealidad del sistema. Pero como el sistema bajo estudio es no lineal, en este trabajo proponemos la generalización del método masker-probe, utilizando para ello el método de evaluación de la calidad desarrollado en el capítulo 4.

- Estimulación trifásica

Ciertos autores han demostrado que adquiriendo el potencial de acción compuesto con pulsos trifásicos (anódico/catódico/anódico o catódico/anódico/catódico) se consigue reducir el artefacto de estimulación. La eficacia de esta técnica recae en la elección del porcentaje de amplitud de la primera fase respecto de la segunda, ya que la amplitud de la tercera fase se establece automáticamente para que la carga total insertada en la cóclea sea igual a cero. Mediante el método de evaluación de la calidad, proponemos un método para calcular automáticamente el porcentaje óptimo en los pulsos de estimulación trifásica.

- Ajustes

El artefacto de estimulación presenta un comportamiento exponencial. Este comportamiento puede ser modelado mediante el uso de una curva de ajuste exponencial o

polinómica. Así, si restamos a una respuesta contaminada por artefacto dicha curva de ajuste, obtendremos una respuesta más clara y menos contaminada. Los métodos convencionales ajustan las curvas con un criterio de mínimo error cuadrático medio. En este trabajo propondremos, además, el ajuste basado en un criterio de máxima calidad.

5.2. Estimulación alternante

5.2.1. Estimulación alternante convencional y generalizada

La estimulación alternante convencional está basada en el promedio de respuestas adquiridas con pulsos de estimulación bifásicos anódico/catódico (ak) y catódico/anódico (ka), con un peso igual a 0.5. El registro asociado al pulso ak , R_{ak} , tendrá asociado una cierta respuesta biológica, B , y un cierto artefacto, A . De igual manera, el registro asociado al pulso ka , R_{ka} , estará formado por la respuesta biológica B más el artefacto de estimulación invertido, $-A$. Según estas definiciones, la respuesta biológica B se puede obtener como:

$$R_{ALT} = \frac{1}{2}(R_{ak} + R_{ka}) \approx \frac{1}{2}(A + B + B - A) = B \quad (5.1)$$

Bajo esta aproximación, se asume que la respuesta biológica es independiente de la polaridad de la primera fase del pulso de estimulación (similar para los estímulos ak y ka), aunque la respuesta neuronal a cada polaridad del estímulo no sea necesariamente igual en amplitud o latencia [Miller2000] (se ha demostrado en gatos y cobayas que el nervio auditivo tiene una sensibilidad dependiente de la polaridad del estímulo y que responde con una latencia también dependiente de la polaridad [Miller1998]). Por otra parte, también se asume que el artefacto de estimulación cambia su polaridad con los pulsos ak o ka . Por lo tanto, este método confía en la linealidad del sistema para reducir el artefacto de estimulación y preservar la respuesta biológica.

En este trabajo extendemos el concepto de estimulación alternante [Alvarez2007]. Las respuestas ak y ka son combinadas usando diferentes pesos α y $(1-\alpha)$ para los registros ak y ka , respectivamente, en vez de usar el mismo peso ($\alpha=0.5$) para ambos. Las no linealidades (debidas al interfaz electrodo-tejido, al sistema de grabación, etc. [Geddes1997] [Ragheb1990]) hacen el valor 0.5 subóptimo para la reducción del artefacto. Así, los regis-

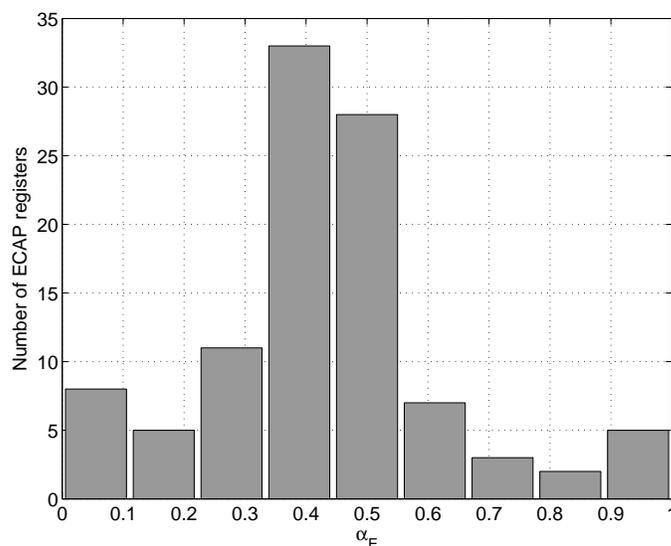


Figura 5.1: Distribución del peso óptimo α_E (propuesto por un experto) para los 102 registros de la base de datos supervisada.

tros ECAP con a_k , k_a y con estimulación alternante convencional son casos particulares del método de estimulación alternante generalizada, usando $\alpha=1$, $\alpha=0$ y $\alpha=0.5$, respectivamente.

Con el objetivo de estudiar el beneficio potencial del método de estimulación alternante generalizada, se ha analizado una base de datos con 102 registros supervisados ECAP. Basado en un criterio de experto, se ha asignado un valor óptimo de α a cada registro, α_E . La distribución de α_E para esta base de datos supervisada se observa en la figura 5.1. El valor medio de la distribución de α_E es 0.42, con una desviación estándar de 0.22. Aunque $\alpha=0.5$ (estimulación alternante convencional) es un valor razonable para muchos registros (mejor que $\alpha=0$ o $\alpha=1$), la mejor opción sería una adaptación específica de α para cada registro ECAP.

Las figuras 5.2 y 5.3 representan algunos ejemplos de registros ECAP. En cada gráfica, la respuesta evocada es representada para diferentes valores de α ($\alpha=0$ o estimulación a_k ; $\alpha=1$ o estimulación k_a ; $\alpha=0.5$ o estimulación alternante convencional y $\alpha=\alpha_E$ o método alternante generalizado). Cuando se comparan las distintas gráficas, se puede observar que algunos registros están fuertemente afectados por el valor de α (figura 5.2), mientras que otros lo están sólo ligeramente (figura 5.3). También se puede observar que la reducción de artefacto conseguida con el valor de α propuesto por el experto es mejor que la conseguida con método de estimulación alternante convencional.

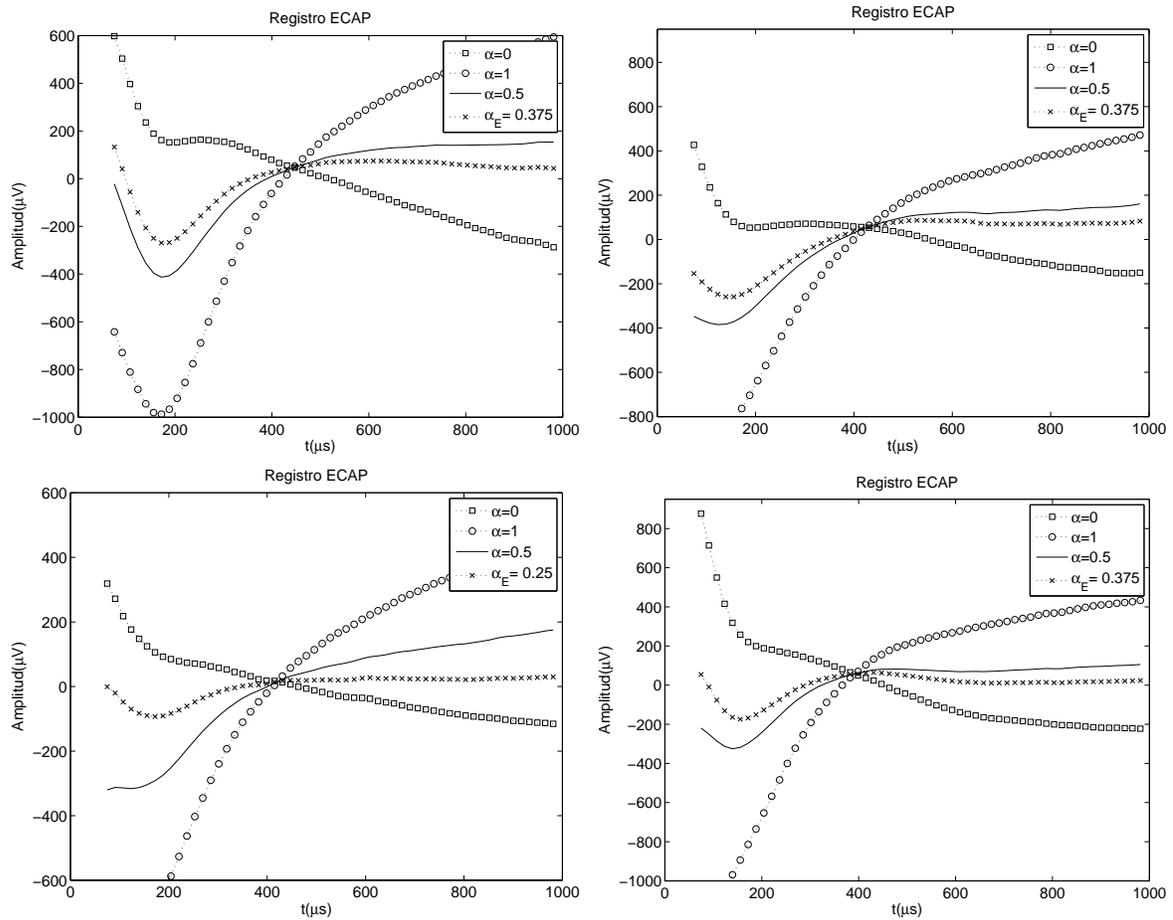


Figura 5.2: Registros ECAP para diferentes valores de α ($\alpha=0$ o estimulación ak; $\alpha=1$ o estimulación ka; $\alpha=0.5$ o estimulación alternante convencional y $\alpha=\alpha_E$ o método alternante generalizado. Registros fuertemente afectados por el valor de α .

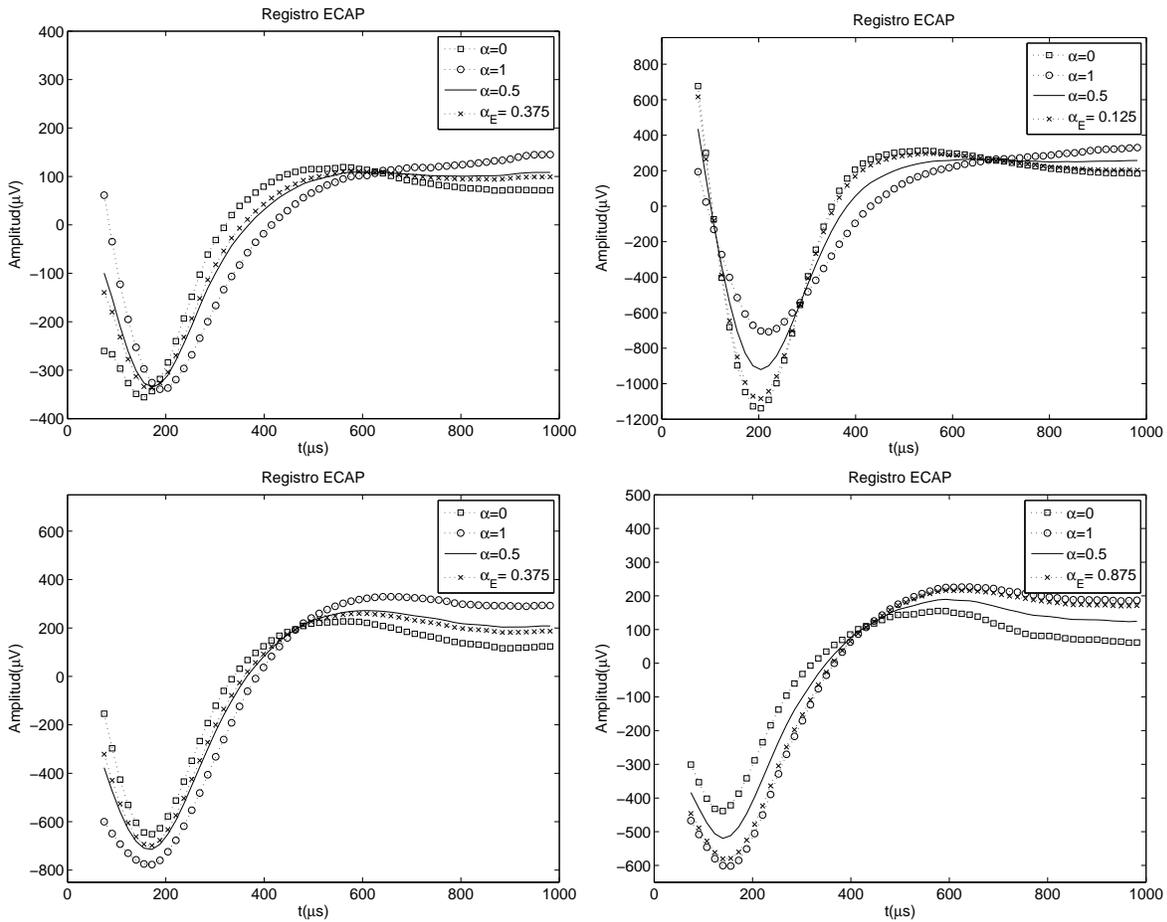


Figura 5.3: Registros ECAP para diferentes valores de α ($\alpha=0$ o estimulación ak ; $\alpha=1$ o estimulación ka ; $\alpha=0.5$ o estimulación alternante convencional y $\alpha=\alpha_E$ o método alternante generalizado. Registros ligeramente afectados por el valor de α .

Para realizar la selección del valor óptimo de α es deseable un método automático, con el fin de evitar el procesamiento supervisado de las respuestas ECAP. Además, es necesario disponer de un procedimiento sistemático para utilizar los registros del potencial de acción compuesto en investigaciones y aplicaciones clínicas. En este trabajo proponemos un método automático para la estimación de α . Esta estimación se basa en el método de evaluación automática de la calidad de respuestas ECAP, descrito en el capítulo 4. Así, el valor óptimo de α será aquel que proporcione la calidad mayor.

5.2.2. Optimización automática de α

La estimación de la calidad Q_A permite calcular automáticamente el valor óptimo de α . El valor óptimo de α es el que maximiza la calidad de los registros $\vec{x}_\alpha = (\alpha\vec{x}_{ak} + (1-\alpha)\vec{x}_{ka})$:

$$\alpha_A = \max_{\alpha}^{-1}[Q_A(\alpha\vec{x}_{ak} + (1-\alpha)\vec{x}_{ka})] \quad (5.2)$$

y se puede estimar calculando la calidad $Q_A(\vec{x}_\alpha)$ para un conjunto de valores de α suficientemente denso en el intervalo $[0,1]$.

Para analizar la consistencia del procedimiento automático propuesto de optimización de α , se han comparado los valores de α_A y α_E (proporcionados por el procedimiento automático y por el experto, respectivamente). Las figuras 5.4 y 5.5 representan α_A versus α_E para las 102 respuestas ECAP incluidas en el conjunto de entrenamiento y para los 75 registros que forman el conjunto de validación, respectivamente. El análisis de regresión muestra una dependencia estadísticamente significativa para ambas estimaciones de α ($p < 1e-16$ en ambos casos) y una gran correlación ($r=0.975$ para el conjunto de entrenamiento y $r=0.973$ para el conjunto de validación). Además, la línea de regresión ($y = ax + b$) es cercana a la identidad en ambos casos ($a=0.97$ y $b = 0,009$ para el conjunto de entrenamiento y $a=0.94$ y $b = 0,029$ para el conjunto de validación).

Estos resultados muestran que la estimación automática del peso α_A , es consistente con la estimación realizada por el experto. Por lo tanto, el método automático propuesto proporciona una buena estimación del valor óptimo de α en el método de estimulación alternante generalizada.

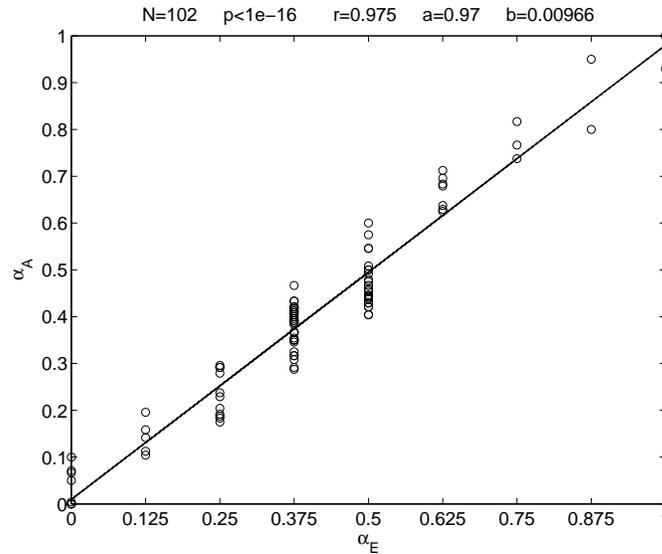


Figura 5.4: Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre el α proporcionado por el método automático (α_A) y el α estimado por el experto (α_E) para las 102 respuestas ECAP incluidas en el conjunto de entrenamiento. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).

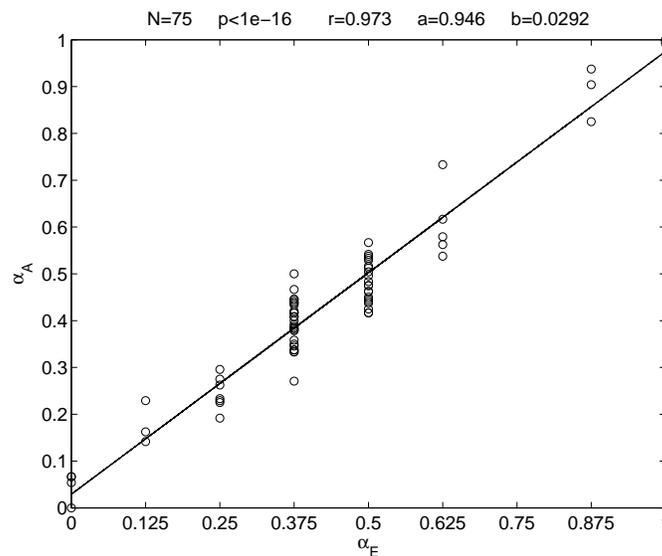


Figura 5.5: Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre el α proporcionado por el método automático (α_A) y el α estimado por el experto (α_E) para las 75 respuestas consideradas en el conjunto de validación. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).

5.2.3. Registros adquiridos en modo alternante generalizado

A continuación se presentan una serie de registros adquiridos con el método propuesto de estimulación alternante generalizada. Las figuras 5.6 y 5.7 muestran dos registros ECAP adquiridos con el método propuesto, cuya calidad depende fuertemente del valor de α . En estas figuras se puede observar el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α , indicándose el valor α_A que maximiza la calidad (medio), y un detalle del registro con el valor de α proporcionado por el experto (α_E) y con el proporcionado por el método automático (α_A) (abajo). Se puede observar como el método automático proporciona un registro de calidad comparable a la proporcionada por el experto, incluso con un mayor detalle en la selección del valor de α óptimo, ya que el método automático realiza un barrido más denso por los distintos valores de α , que el realizado por el experto en la asignación de calidades. Las figuras 5.8 y 5.9 muestran dos registros ECAP, cuya calidad depende ligeramente del valor de α seleccionado.

En parte izquierda de la figura 5.10 se han representado las curvas de calidad Q_A en función de α para los registros de las gráficas 5.6 y 5.7, y en la parte derecha para los registros de las gráficas 5.8 y 5.9. Se puede observar la existencia de registros para los que la calidad depende mucho del valor de α (curvas de la izquierda), mientras que por el contrario la calidad de otros registros dependen poco del α seleccionado (curvas de la derecha). En el primer caso, las curvas de calidad automática Q_A presentan un comportamiento abrupto, con un máximo estrecho entorno al valor α_A . Cuando la calidad de los registros depende poco del valor de α , las curvas Q_A presentan un comportamiento más plano, con máximos más ensanchados entorno al valor α_A .

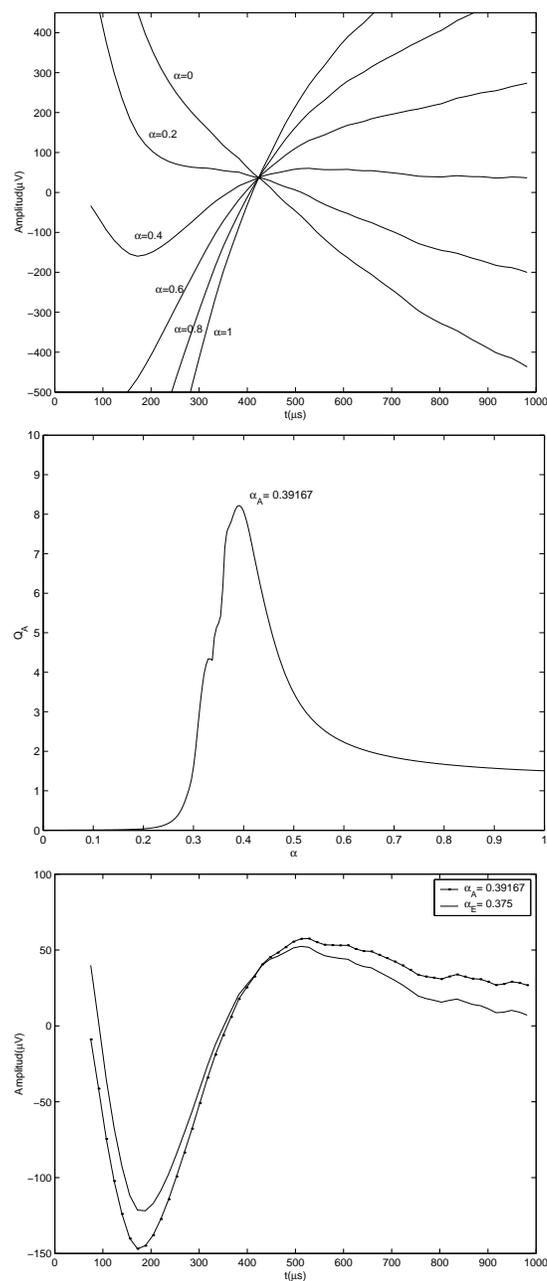


Figura 5.6: Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo).

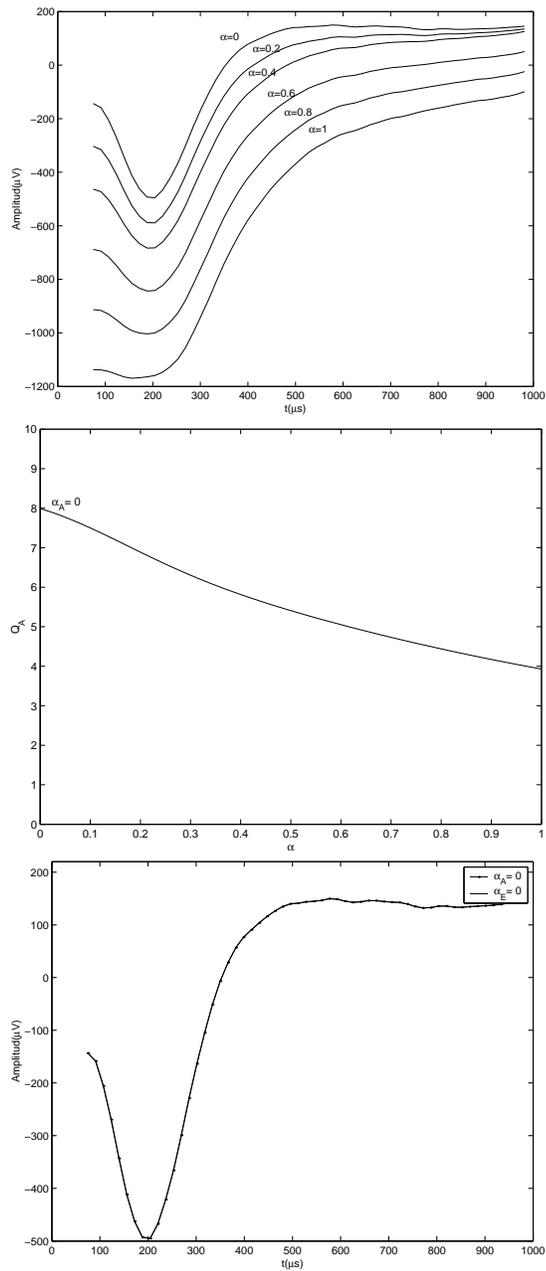


Figura 5.7: Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo).

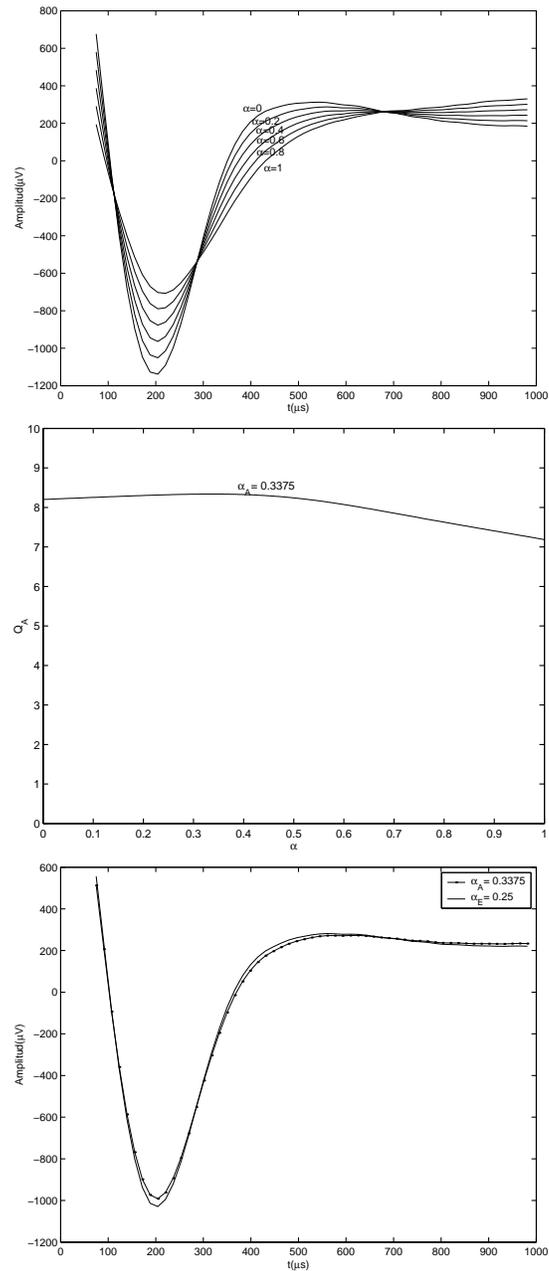


Figura 5.8: Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo).

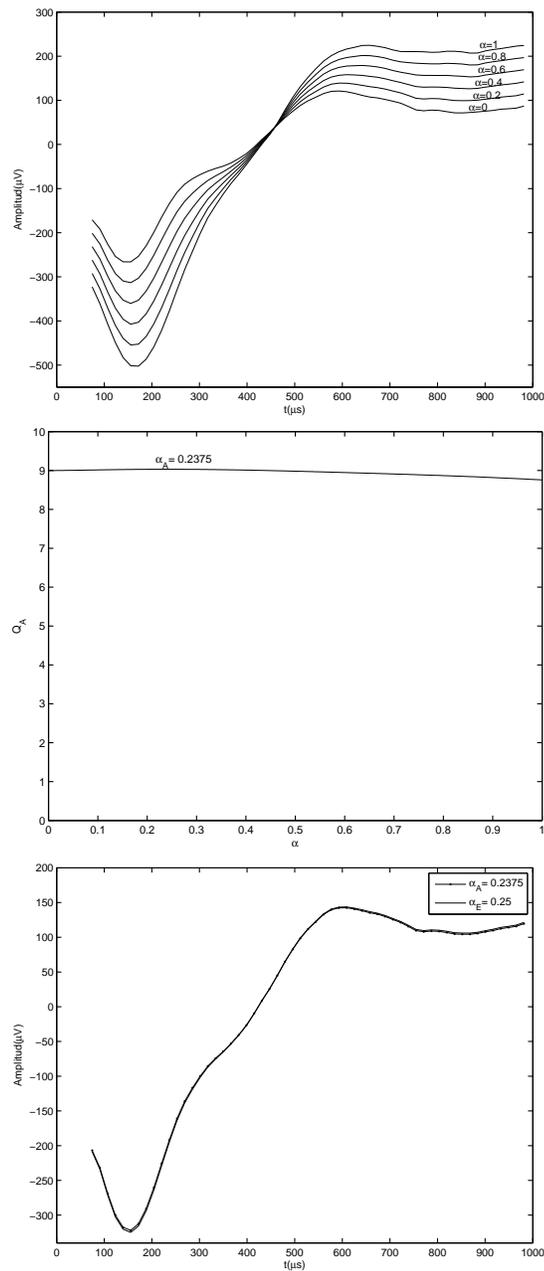


Figura 5.9: Registro ECAP. Se representa el registro \vec{x}_α para distintos valores de α (arriba), la curva de la calidad obtenida de forma automática Q_A en función de α (medio) y un detalle del registro con $\alpha = \alpha_E$ y con $\alpha = \alpha_A$ (abajo).

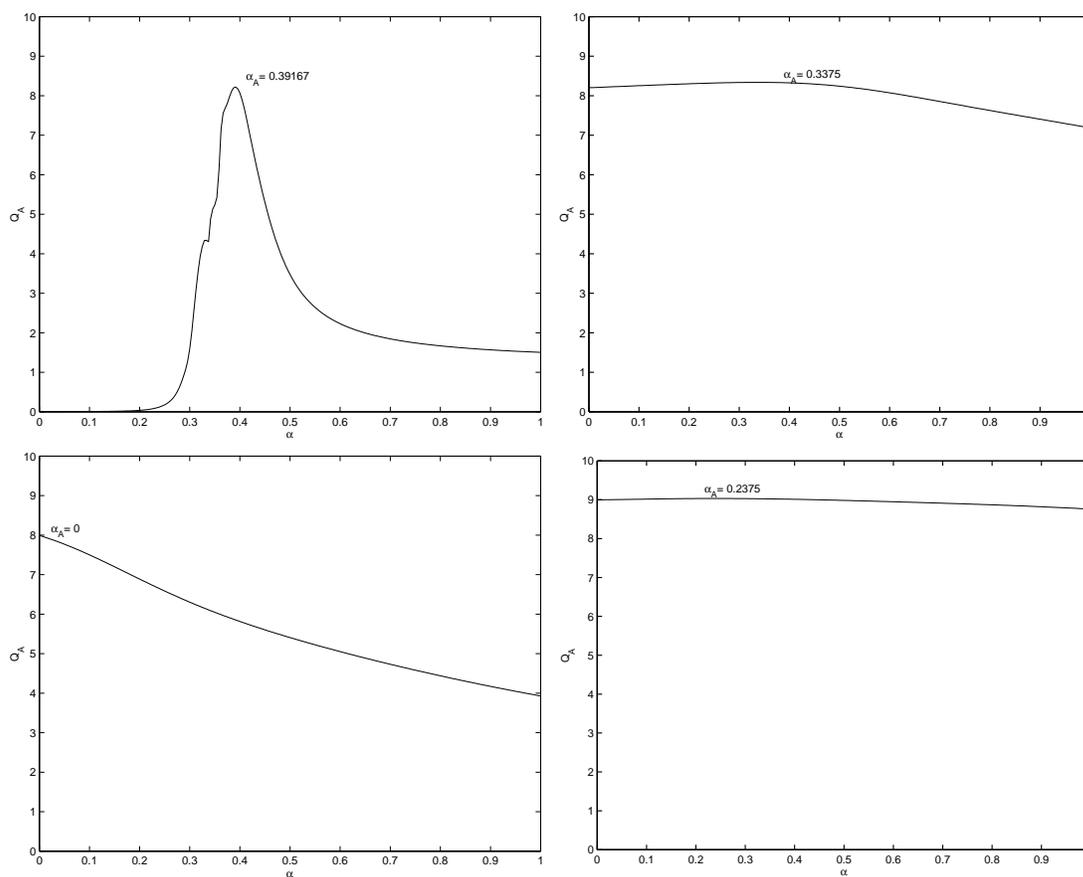


Figura 5.10: Curvas de calidad Q_A en función de α para los registros de las gráficas 5.6 y 5.7 (izquierda, calidad fuertemente dependiente del valor de α) y para los registros de la gráficas 5.8 y 5.9 (derecha, dependencia suave de la calidad con el valor de α seleccionado).

5.2.4. Curvas crecimiento de amplitud

En esta sección vamos a presentar registros del potencial de acción compuesto de varios pacientes, obtenidos en modo crecimiento de amplitud, comparando el método de estimulación alternante convencional y el método propuesto de estimulación alternante generalizada.

Los registros obtenidos en modo crecimiento de amplitud representan la respuesta evocada cuando se incrementa el nivel de estimulación (en nC -carga insertada en cada fase del pulso bifásico-). La amplitud de la respuesta evocada es la diferencia entre la onda N_1 y la onda P_2 . Así, se puede obtener la función crecimiento de amplitud, que indica la variación en la amplitud de las respuestas evocadas registradas en función del nivel de estimulación.

Las series de registros obtenidos con distintos niveles de estimulación, son muy útiles para la identificación de las respuestas del potencial de acción compuesto, ya que permiten, por comparación de los distintos registros, identificar respuestas incluso cuando se ven muy afectadas por el artefacto. La medida de las amplitudes y su evolución con la intensidad de estimulación (función crecimiento de amplitud), constituyen los principales parámetros utilizados para las aplicaciones clínicas de la exploración del potencial de acción compuesto.

Las figuras 5.11 a 5.14 muestran 4 registros en modo crecimiento de amplitud, usando estimulación alternante convencional (arriba) y el método propuesto de estimulación alternante generalizada (abajo). También se representa la función crecimiento de amplitud en ambos casos. Se puede observar la gran reducción del artefacto que tiene lugar cuando usamos el método de estimulación alternante generalizada. Aunque la amplitud que observamos en las respuestas evocadas adquiridas en modo alternante convencional ($\alpha=0.5$) parecen de mayor tamaño que las adquiridas en modo alternante generalizado ($\alpha=\alpha_A$), no debemos olvidar que se trata de una amplitud distorsionada, ya que la respuesta registrada con $\alpha=0.5$ presenta un fuerte artefacto de estimulación.

Analizando las figuras 5.11 a 5.14, cabe destacar que alternating generalizado mejora a alternating convencional en varios aspectos: mejora la calidad global del registro, facilita la identificación de la respuesta, mejora la definición de los picos N_1 y P_2 , y proporciona una medida más apropiada de la amplitud del registro, evitando las alteraciones de esta medida causada por el artefacto de estimulación.

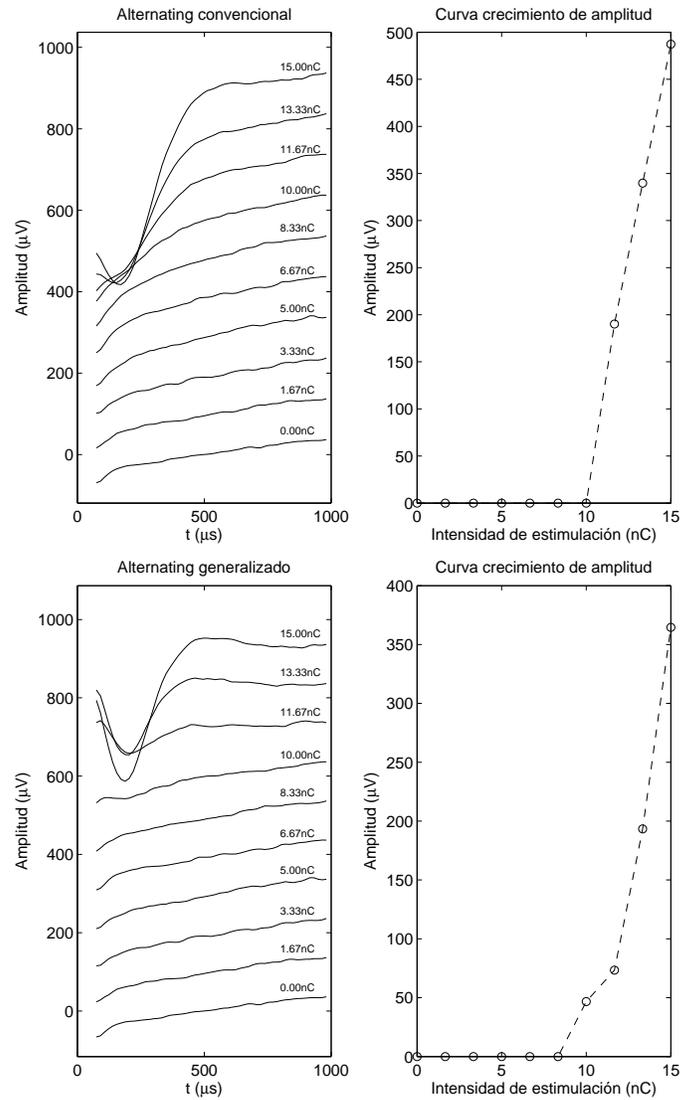


Figura 5.11: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con alternating convencional (arriba) y con alternating generalizado (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos.

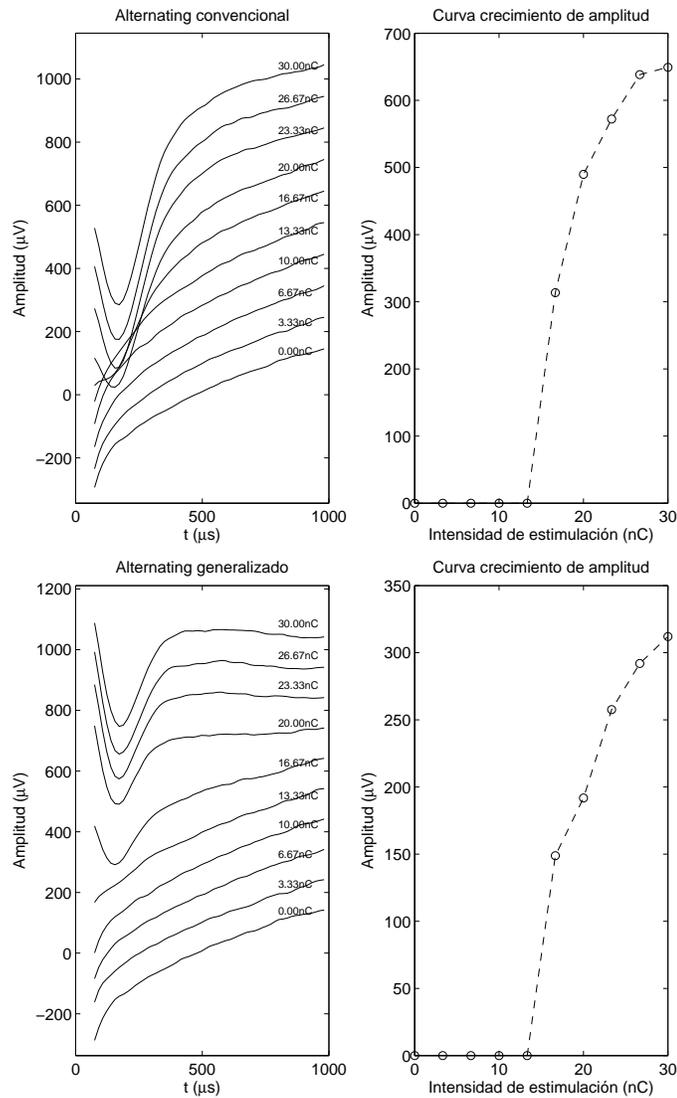


Figura 5.12: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con *alternating convencional* (arriba) y con *alternating generalizado* (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos.

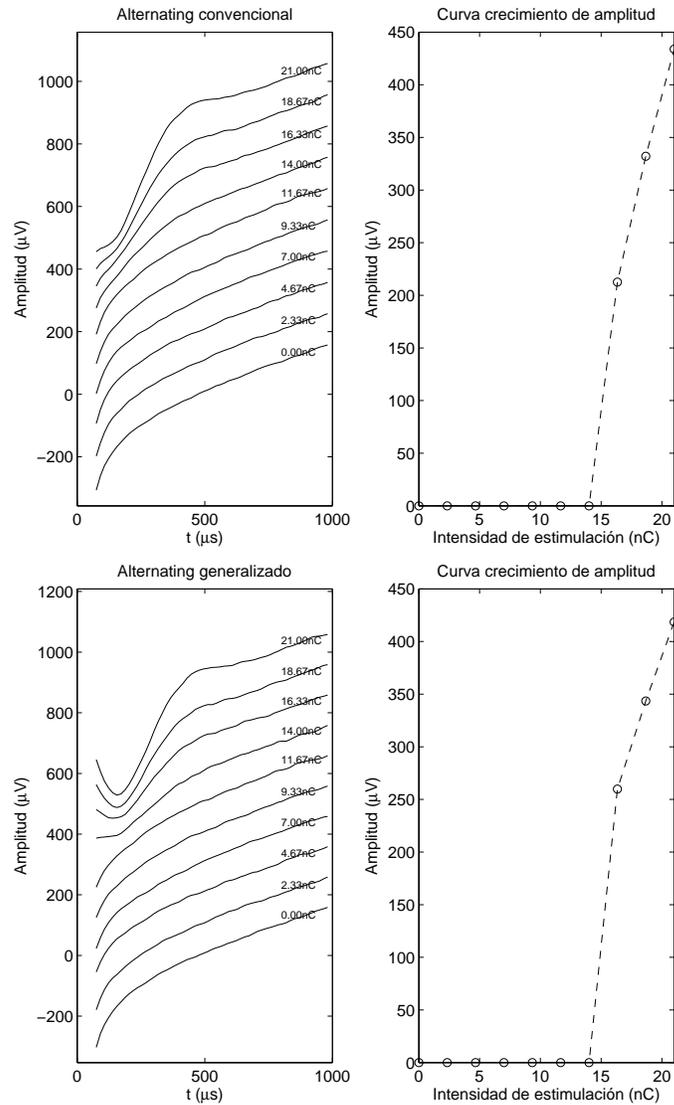


Figura 5.13: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con alternating convencional (arriba) y con alternating generalizado (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos.

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
alternating convencional	2296	2.63	2.79
ak	2296	1.26	1.93
ka	2296	1.12	1.93
alternating generalizado	2296	5.75	2.91

Tabla 5.1: Comparación de los métodos de estimulación *ak*, *ka*, *alternante convencional* y *alternante generalizada*. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).

5.2.5. Evaluación del método

En la sección anterior se han mostrado una serie de registros adquiridos en modo crecimiento de amplitud. Obtener conclusiones sobre la eficacia de cada método requiere realizar un estudio sobre un mayor número de registros ECAP.

El método automático propuesto en este trabajo para estimar el valor óptimo de α en la estimulación alternante generalizada se ha aplicado a un conjunto de 2296 registros ECAP obtenidos en modo alternante (2296 registros *ak* y 2296 registros *ka*). Este elevado número de respuestas pertenecen a los 59 pacientes incluidos en este estudio. La figura 5.15 representa un histograma de los valores estimados del α óptimo, α_A , para estos registros. La distribución presenta un valor medio de 0.39 y una desviación estándar de 0.22.

En la tabla 5.1 se comparan los métodos de estimulación *ak*, *ka*, *alternante convencional* y *alternante generalizada*. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).

De la tabla 5.1, se pueden obtener diversas consideraciones:

- El método alternante convencional es mejor que estimulación *ak* o *ka*.
- El método de estimulación alternante convencional es un buen compromiso en general.
- El método propuesto de estimulación alternante generalizada mejora al método alternante convencional por construcción ($Q_A(\alpha = \alpha_A) > Q_A(\alpha \neq \alpha_A)$).
- Para este conjunto formado por 2296 registros, el aumento de calidad promedio del

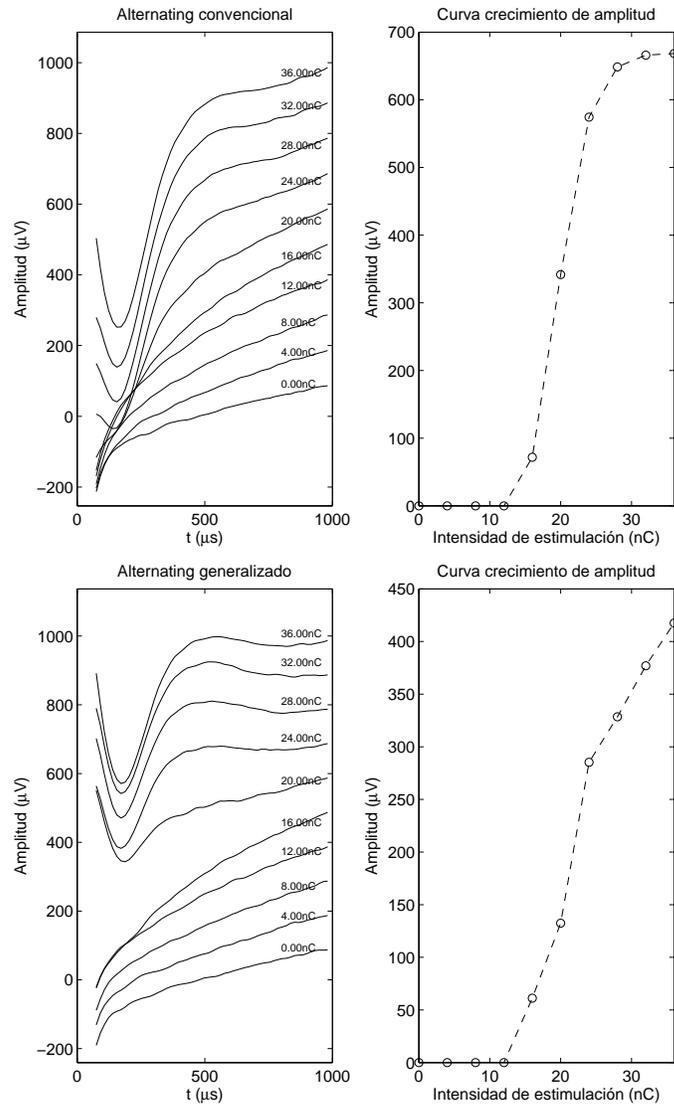


Figura 5.14: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con alternating convencional (arriba) y con alternating generalizado (abajo). Se indica la curva crecimiento de amplitud en ambos casos.

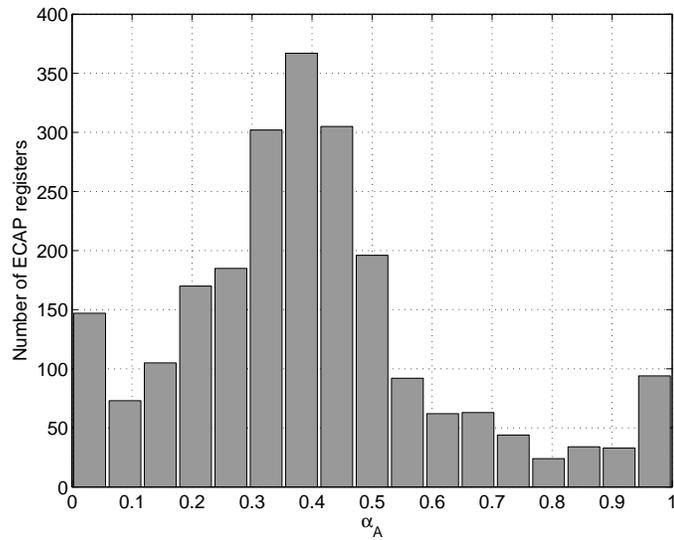


Figura 5.15: *Histograma de los valores estimados de α_A para 2296 registros ECAP.*

método alternating generalizado respecto a alternanting convencional es de 3.12, con desviaciones estándar promedio similares. Con respecto a estimulación ak es de 4.49 y con respecto a ka es de 4.63. Un análisis de t-Student demuestra que estos aumentos de calidad son estadísticamente significativos ($p < 1e-16$ en los tres casos).

5.3. Restar respuesta adquirida con nivel nulo de estimulación

El preamplificador del sistema de registro del potencial de acción compuesto, EAPRS, se encuentra desconectado durante el intervalo de tiempo en el que transcurre la estimulación. Esta técnica, denominada blanking, pretende disminuir el artefacto de estimulación, pero genera un nuevo artefacto, como consecuencia del transitorio en el preamplificador.

Si realizamos un registro del potencial de acción compuesto, insertando pulsos de amplitud nula, obtenemos una estimación del artefacto de blanking. Restando esta estimación a los sucesivos registros, adquiridos con niveles superiores de estimulación, obtendremos respuestas más claras y libres de este artefacto.

5.3.1. Métodos propuestos

En este trabajo proponemos los siguientes métodos de reducción del artefacto, basados en la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación:

1. alternating convencional + 0nC convencional

En este método, la respuesta se obtiene promediando el registro obtenido mediante un pulso de estimulación anódico/catódico (R_{ak}), con el registro catódico/anódico (R_{ka}), con un peso igual a 0.5; y restando el promedio convencional de las respuestas adquiridas para los registros R_{ak} y R_{ka} con niveles nulos de estimulación (R_{ak-0nC} y R_{ka-0nC}). Aunque R_{ak-0nC} y R_{ka-0nC} deberían ser iguales, debido a la circuitería del sistema de medida, ambos registros no son exactamente idénticos. Así, el registro ECAP, se obtendría con este método de la siguiente manera:

$$R = 0,5 \cdot (R_{ak} + R_{ka}) - 0,5 \cdot (R_{ak-0nC} + R_{ka-0nC}) \quad (5.3)$$

2. alternating convencional + 0nC generalizado

En este trabajo proponemos restar una versión generalizada de la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación. Con este método, el registro ECAP se obtendría

como:

$$R = 0,5 \cdot (R_{ak} + R_{ka}) - (\alpha_O \cdot R_{ak-0nC} + (1 - \alpha_O) \cdot R_{ka-0nC}) \quad (5.4)$$

Para calcular el valor óptimo α_O , utilizaremos el método propuesto de asignación automática de la calidad en registros ECAP. El valor óptimo α_O será aquel que maximice la calidad del registro resultante:

$$\alpha_O = \max_{\alpha}^{-1} [Q_A(0,5 \cdot (R_{ak} + R_{ka}) - (\alpha_O \cdot R_{ak-0nC} + (1 - \alpha_O) \cdot R_{ka-0nC}))] \quad (5.5)$$

3. alternating generalizado + 0nC generalizado

De la misma manera que con estimulación alternante convencional, podemos aplicar la técnica generalizada de restar la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación, a registros adquiridos con estimulación alternante generalizada. En este caso, la respuesta ECAP se calcularía como:

$$R = \alpha_A \cdot R_{ak} + (1 - \alpha_A) \cdot R_{ka} - (\alpha_O \cdot R_{ak-0nC} + (1 - \alpha_O) \cdot R_{ka-0nC}) \quad (5.6)$$

Aplicando la técnica de estimulación alternante generalizada el valor óptimo α_A se calcularía como:

$$\alpha_A = \max_{\alpha}^{-1} [Q_A(\alpha \cdot R_{ak} + (1 - \alpha) \cdot R_{ka})] \quad (5.7)$$

y el valor óptimo α_O , vendría dado por:

$$\alpha_O = \max_{\alpha}^{-1} [Q_A(\alpha_A \cdot R_{ak} + (1 - \alpha_A) \cdot R_{ka} - (\alpha \cdot R_{ak-0nC} + (1 - \alpha) \cdot R_{ka-0nC}))] \quad (5.8)$$

4. alternating-0nC-generalizado

Otra posible combinación es restar completamente la respuesta adquirida con nivel nulo de estimulación, y posteriormente generalizar el registro resultante:

$$R = \alpha_A \cdot (R_{ak} - R_{ak-0nC}) + (1 - \alpha_A) \cdot (R_{ka} - R_{ka-0nC}) \quad (5.9)$$

5.3.2. Comparación con estimulación alternante

Curvas crecimiento de amplitud

El modo crecimiento de amplitud es un buen procedimiento de registro, para poder aplicar los métodos basados en restar la respuesta adquirida con un nivel de estimulación nulo. Para ello, sólo tenemos que variar el nivel de estimulación desde 0nC hasta el valor deseado. De esta manera, obtendremos los registros adquiridos con niveles de estimulación superiores a cero (R_{ak} y R_{ka}), y los registros obtenidos con estimulación nula (R_{ak-0nC} y R_{ka-0nC}). Con esta información, podemos aplicar los métodos descritos anteriormente.

Las figuras 5.16 a 5.19 muestran cuatro series de registros adquiridos en modo crecimiento de amplitud, obtenidos con estimulación alternante convencional (arriba-izquierda), a los que se les ha aplicado el método de estimulación alternante generalizada (arriba-derecha) y los métodos propuestos basados en restar la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación: alternating convencional + 0nC convencional (medio-izquierda), alternating generalizado + 0nC generalizado (medio-derecha), alternating convencional + 0nC generalizado (abajo-izquierda) y alternating-0nC-generalizado (abajo-derecha). También se indican las curvas de crecimiento de amplitud.

A partir de estas figuras cabe destacar las siguientes apreciaciones:

- La estimulación alternante generalizada y los métodos 0nC convencional y generalizados aplicados sobre registros adquiridos en modo alternante convencional, proporcionan una respuesta más libre de artefacto que alternating convencional, con una mejor identificación de la onda P2 y de la onda N1 (destaca la figura 5.18).
- También se puede apreciar, que el método alternating-0nC-generalizado, proporciona generalmente, registros ligeramente mejores que emplear exclusivamente alternating generalizado, aunque para algunos casos tal afirmación no se cumpla (observar figura 5.19).
- Restar la respuesta adquirida con estimulación nula, no siempre proporciona mejores resultados que no restar nada: el método alternating convencional + 0nC convencional puede proporcionar en ocasiones registros de peor calidad que aplicar únicamente el método alternante convencional (observar figura 5.16).

- No parece que incremente la calidad de los registros al aplicar el metodo 0nC generalizado sobre registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, incluso puede llegar a disminuir (destaca la figura 5.16).

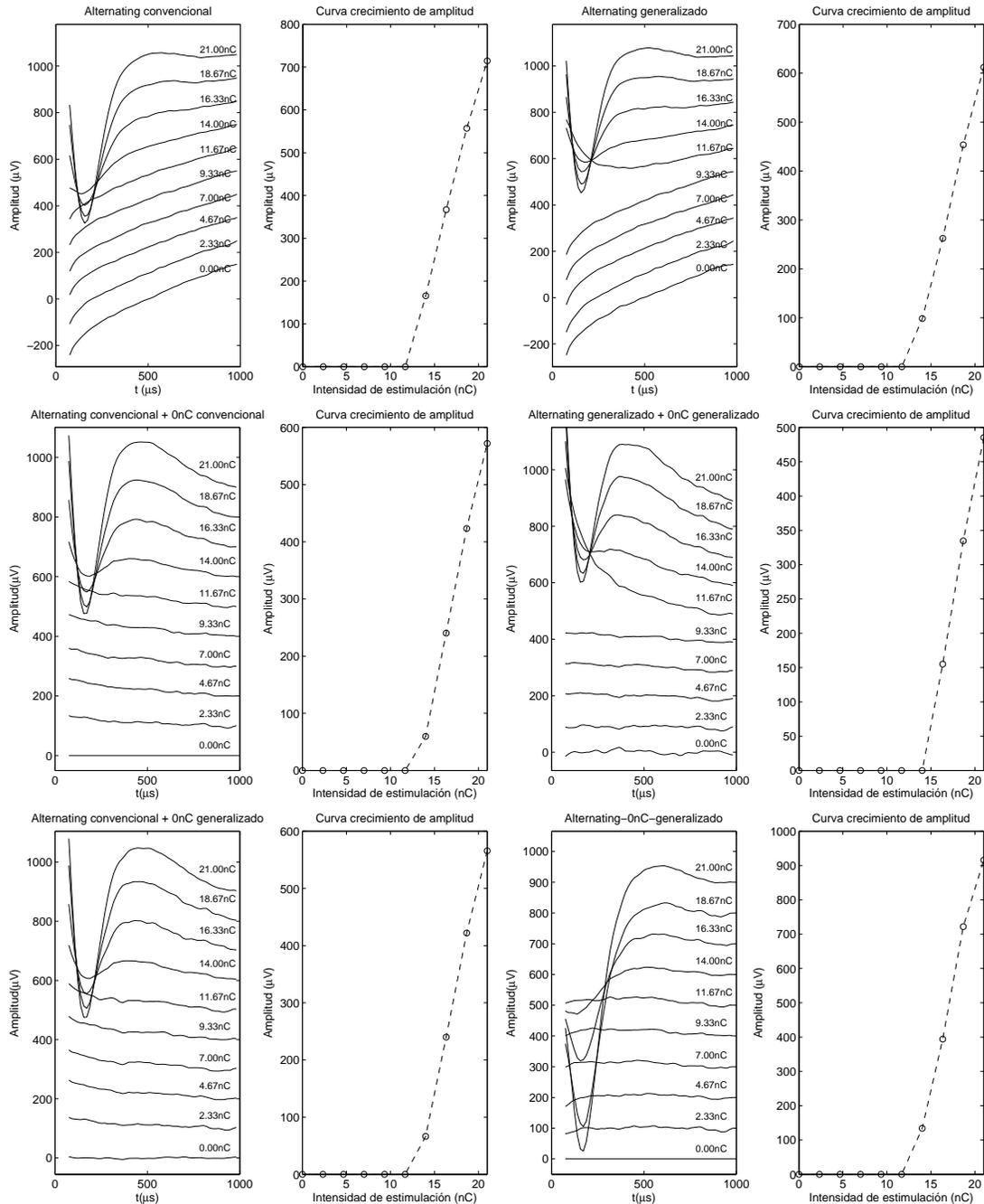


Figura 5.16: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: *alternating convencional* (arriba-izquierda) y *generalizado* (arriba-derecha), *alternating convencional + 0nC convencional* (medio-izquierda), *alternating generalizado + 0nC generalizado* (medio-derecha), *alternating convencional + 0nC generalizado* (abajo-izquierda) y *alternating-0nC-generalizado* (abajo-derecha).

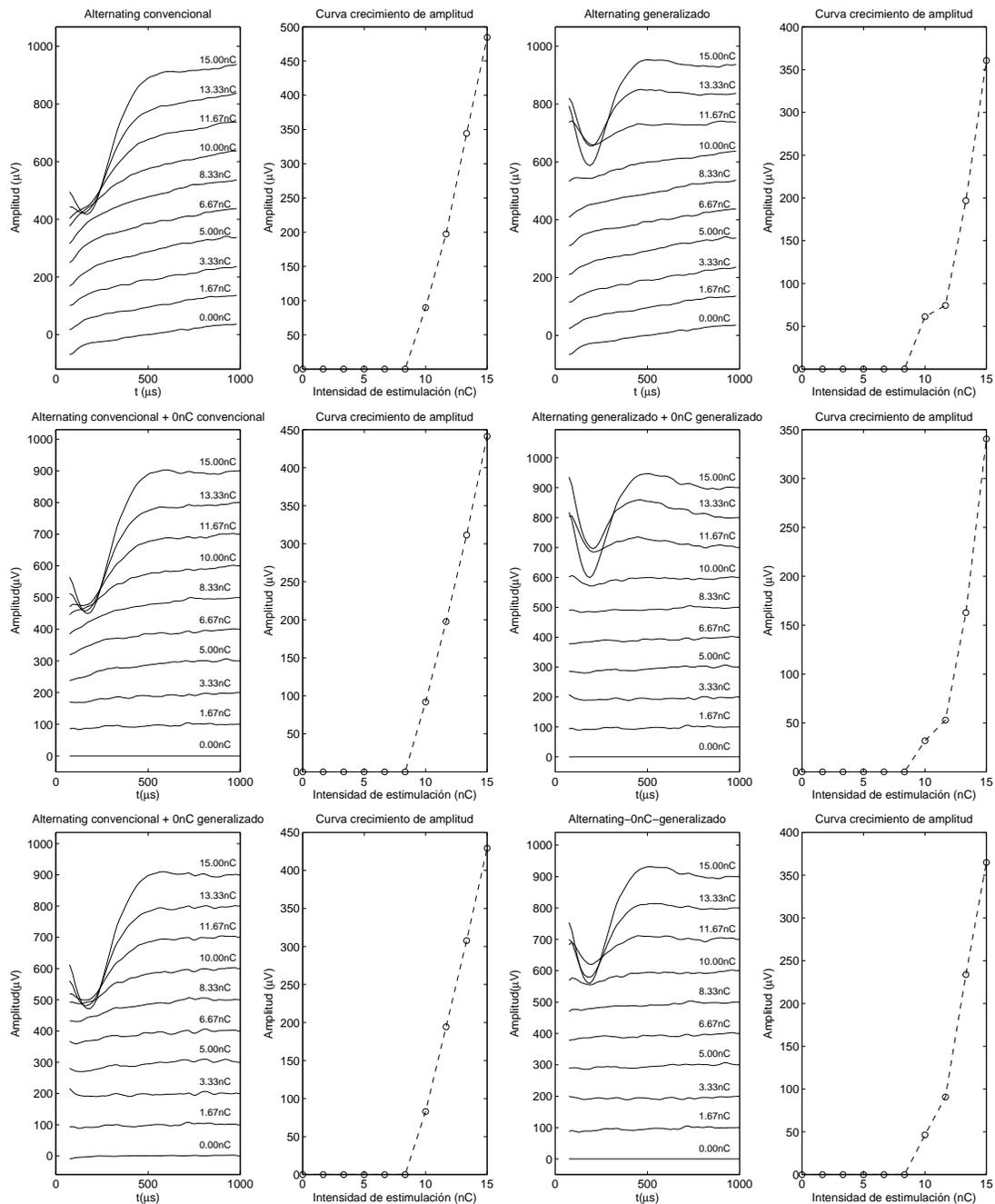


Figura 5.17: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: *alternating convencional* (arriba-izquierda) y *generalizado* (arriba-derecha), *alternating convencional + 0nC convencional* (medio-izquierda), *alternating generalizado + 0nC generalizado* (medio-derecha), *alternating convencional + 0nC generalizado* (abajo-izquierda) y *alternating-0nC-generalizado* (abajo-derecha).

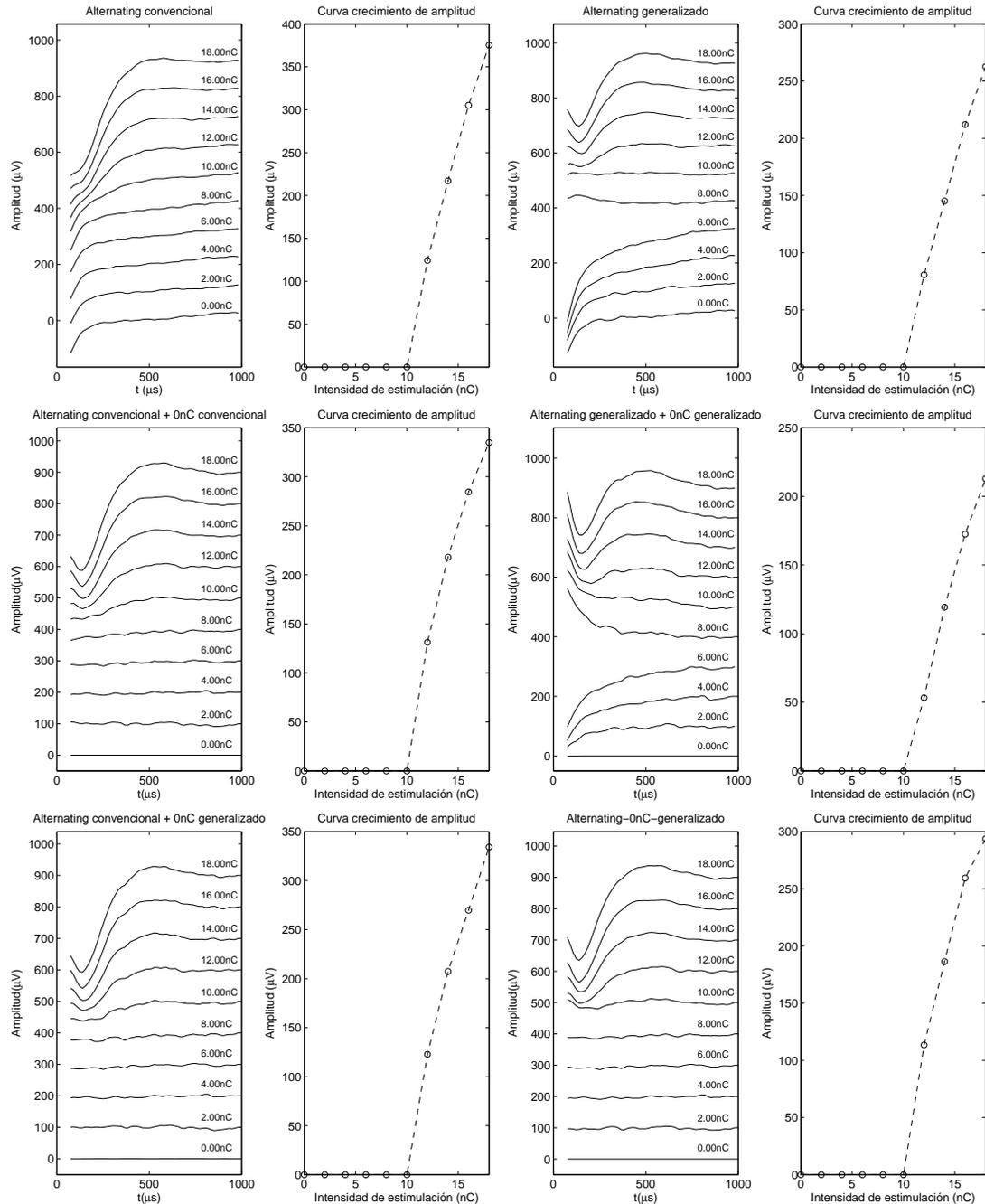


Figura 5.18: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: *alternating convencional* (arriba-izquierda) y *generalizado* (arriba-derecha), *alternating convencional + 0nC convencional* (medio-izquierda), *alternating generalizado + 0nC generalizado* (medio-derecha), *alternating convencional + 0nC generalizado* (abajo-izquierda) y *alternating-0nC-generalizado* (abajo-derecha).

Evaluación del método

En este trabajo disponemos de 1380 registros adquiridos con estimulación alternante convencional, a los que se les puede aplicar los métodos propuestos basados en restar la respuesta registrada con un nivel nulo de estimulación, tanto en su versión convencional, como en su versión generalizada.

La tabla 5.2 indica la calidad promedio (\bar{Q}_A) y la desviación estándar (σ_{Q_A}), en unidades de calidad (rango 0-10), obtenidos al aplicar estos métodos a los 1380 registros. A partir de estos datos, podemos concluir que:

- El método de estimulación alternante generalizado, proporciona resultados ligeramente superiores a aplicar los métodos 0nC convencional o generalizado, sobre registros adquiridos con estimulación alternante convencional.
- Aplicar el método 0nC generalizado sobre registros adquiridos con estimulación alternante generalizada (alternating generalizado + 0nC generalizado), no proporciona buenos resultados. Como el método de estimulación alternante generalizada ya persigue maximizar la calidad del registro, minimizando el artefacto, sustraer posteriormente los registros obtenidos con un nivel nulo de estimulación, provoca una reducción en la calidad de los registros.
- El método alternating-0nC-generalizado supone una mejora considerable respecto a alternating generalizado, ya que pretende maximizar la calidad del promedio de los registros adquiridos con niveles de estimulación superiores a cero, pero libres de artefacto de blanking. Como inconveniente, debemos considerar que es condición indispensable para poder aplicar este método, disponer del registro obtenido con nivel nulo de estimulación.

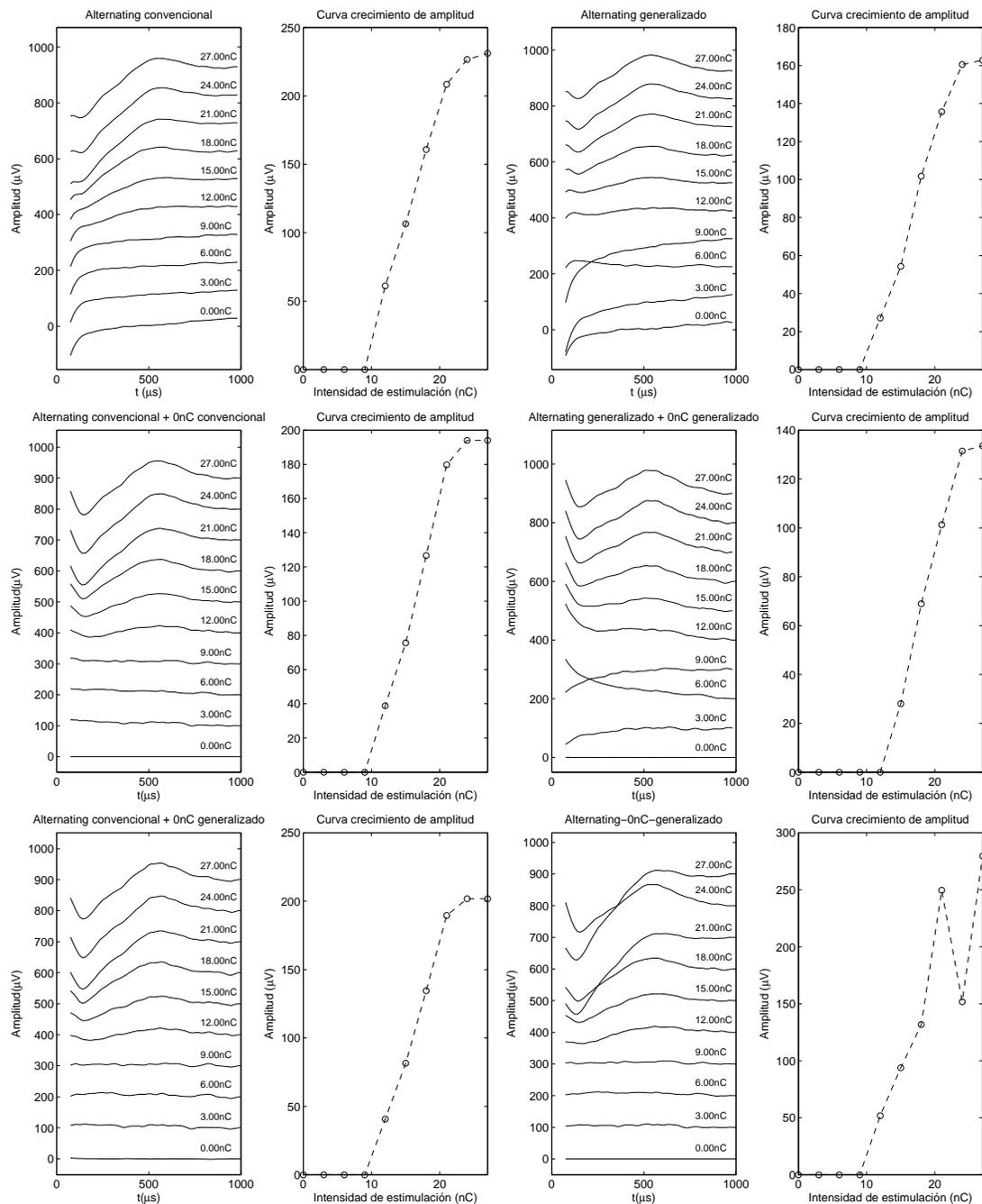


Figura 5.19: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, aplicando los métodos: *alternating convencional* (arriba-izquierda) y *generalizado* (arriba-derecha), *alternating convencional + 0nC convencional* (medio-izquierda), *alternating generalizado + 0nC generalizado* (medio-derecha), *alternating convencional + 0nC generalizado* (abajo-izquierda) y *alternating-0nC-generalizado* (abajo-derecha).

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
alternating convencional	1380	1.61	2.50
alternating generalizado	1380	3.67	3.39
alternating convencional + 0nC convencional	1380	2.82	3.06
alternating convencional + 0nC generalizado	1380	3.38	3.15
alternating generalizado + 0nC generalizado	1380	2.78	2.86
alternating-0nC-generalizado	1380	5.37	3.21

Tabla 5.2: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación basados en restar la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).

5.4. Paradigma masker-probe

5.4.1. Masker-probe convencional

El sistema de registro del potencial de acción compuesto (EAPRS) permite realizar medidas en modo masker-probe. Bajo este modo de registro, el sistema graba 4 tipos de registros diferentes asociados a una medida, obtenidos con 4 diferentes patrones de estimulación, tal y como se muestra en la figura 5.20. El registro A se obtiene con un estímulo que sólo contiene el pulso “probe”. El registro B se obtiene con un estímulo que incluye los pulsos “masker” y “probe”. El estímulo usado para el registro C sólo contiene el pulso “masker”. Finalmente, el registro S contiene los pulsos “masker” y “probe”, pero invertidos con respecto al estímulo B . En todos los casos, el sistema de grabación comienza a registrar después del final del pulso “probe”.

El paradigma masker-probe se basa en las propiedades refractarias del nervio coclear [Brown1990] [Miller2000]. Cada registro contiene algo de artefacto y algo de respuesta biológica. De esta manera, el registro A (R_A) contiene el artefacto correspondiente al pulso “probe” (A_p) y la respuesta biológica a dicho pulso (B_p). Asumiendo la linealidad del sistema, podemos escribir:

$$R_A \approx A_p + B_p \quad (5.10)$$

El registro B contiene el artefacto asociado a los pulsos “masker” y “probe” (A_m y A_p ,

respectivamente) y la respuesta biológica asociada a ambos pulsos (B_m y B_p). Sin embargo, para intervalos entre pulsos (IPI, inter-pulse interval) pequeños (menores de 1.5ms), muchas de las neuronas no han sido repolarizadas cuando se presenta el pulso “probe” y por tanto, los registros contienen sólo la respuesta biológica al pulso “masker”:

$$R_B \approx A_m + A_p + B_m + B_p \quad \text{si } \text{IPI} \geq 1,5\text{ms} \quad (5.11)$$

$$R_B \approx A_m + A_p + B_m \quad \text{si } \text{IPI} < 1,5\text{ms} \quad (5.12)$$

El registro C (R_C) contiene el artefacto y la respuesta biológica asociada al pulso “masker” (A_m y B_m , respectivamente):

$$R_C \approx A_m + B_m \quad (5.13)$$

Finalmente, el registro S (R_S) contiene el artefacto invertido correspondiente a los pulsos “masker” y “probe” ($-A_m$ y $-A_p$), y la respuesta biológica de ambos pulsos (B_m y B_p). Igual que para R_B , si el IPI es pequeño, la respuesta biológica al pulso “probe” desaparece:

$$R_S \approx -A_m - A_p + B_m + B_p \quad \text{si } \text{IPI} \geq 1,5\text{ms} \quad (5.14)$$

$$R_S \approx -A_m - A_p + B_m \quad \text{si } \text{IPI} < 1,5\text{ms} \quad (5.15)$$

Según estas definiciones y asumiendo la linealidad del sistema, la respuesta biológica al pulso “probe” se puede obtener como:

$$B_p \approx R_A + R_C - R_B \quad (5.16)$$

cuando el intervalo entre pulsos es suficientemente pequeño. El registro masker-probe convencional, $R_{MP-conv}$, se puede definir como $R_{MP-conv} \equiv R_A + R_C - R_B$. La relación entre el registro masker-probe y la respuesta biológica, para intervalos entre pulsos suficientemente pequeños, es:

$$R_{MP-conv} \equiv R_A + R_C - R_B \approx A_p + B_p + A_m + B_m - A_m - A_p - B_m = B_p \quad (5.17)$$

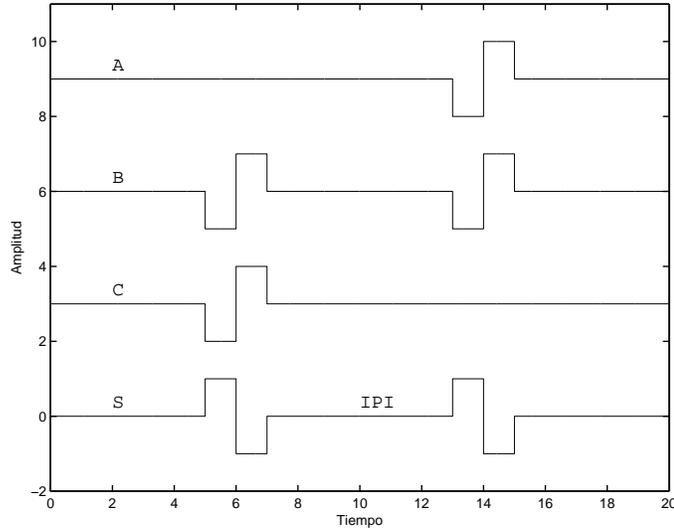


Figura 5.20: Cuatro tipos de pulsos de estimulación asociados con el paradigma masker-probe.

Ejemplos

A continuación se presentan una serie de ejemplos de registros adquiridos con el paradigma masker-probe previamente descrito. Así, las figuras 5.21 y 5.22 muestran 2 registros obtenidos con el método de reducción de artefacto masker-probe convencional. Se ha indicado, para cada una de las figuras, el registro A , el registro C , el registro B y el registro masker-probe convencional, $R_{MP-conv} \equiv R_A + R_C - R_B$. Se puede observar como este método proporciona una reducción del artefacto de estimulación mayor que si registrarasemos el potencial evocado con un sólo pulso de estimulación: R_{MP} presenta una respuesta evocada de mayor calidad que la proporcionada por R_A , con una identificación de las ondas $N1$ y $P2$ más consistente y un comportamiento más plano tras la onda $P2$.

5.4.2. Masker-probe generalizado

En este trabajo proponemos un método novedoso de reducción del artefacto de estimulación: el método masker-probe generalizado. Para obtener la respuesta biológica al pulso probe (B_p), según el método masker-probe convencional, se utilizan los registros R_A , R_C y R_B en la siguiente proporción: $R_{MP-conv} = R_A + R_C - R_B = B_p$ (ecuación (5.17)), cuando el intervalo entre pulsos es suficientemente pequeño. Este método confía en la linealidad

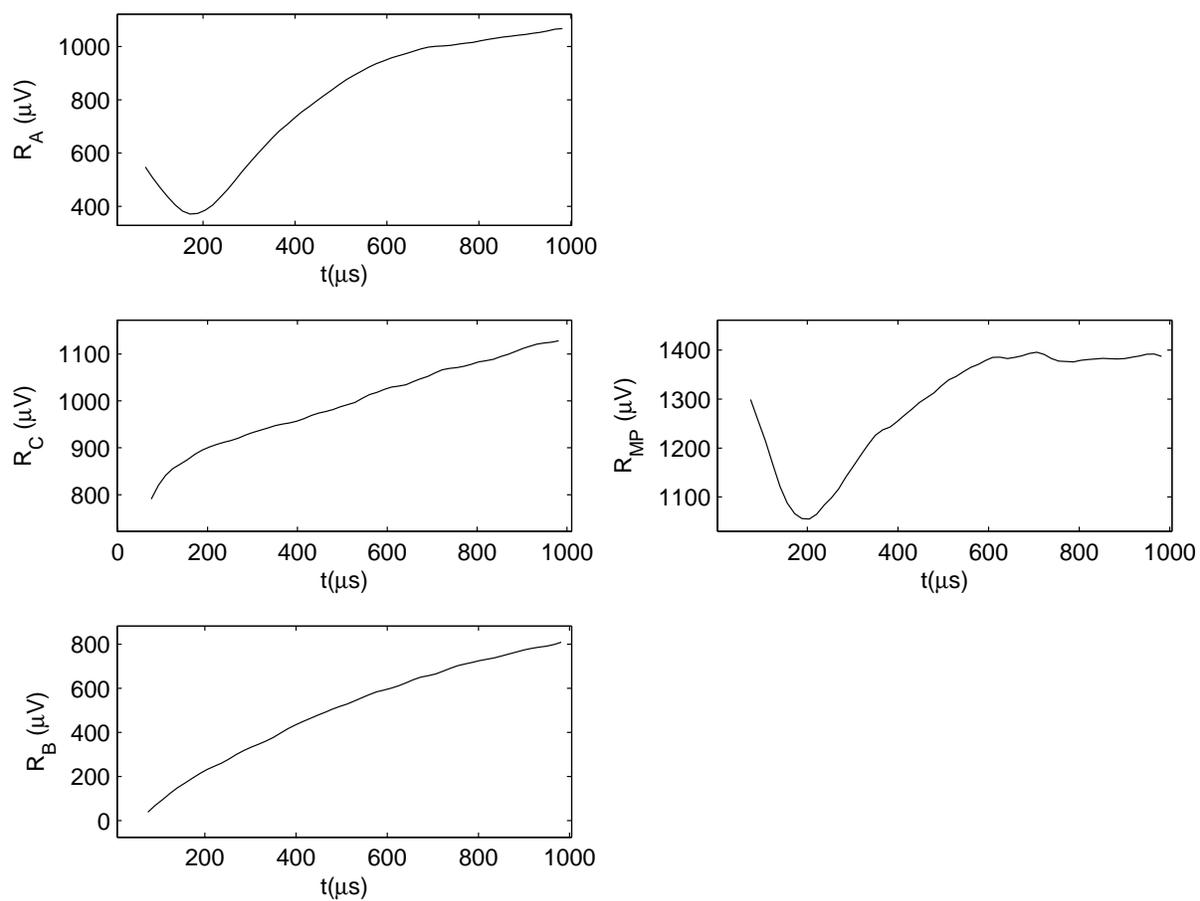


Figura 5.21: Registro ECAP adquirido con el método masker-probe convencional. Se ha indicado el registro A, el registro C, el registro B y el registro masker-probe convencional, $R_{MP-conv} = R_A + R_C - R_B$.

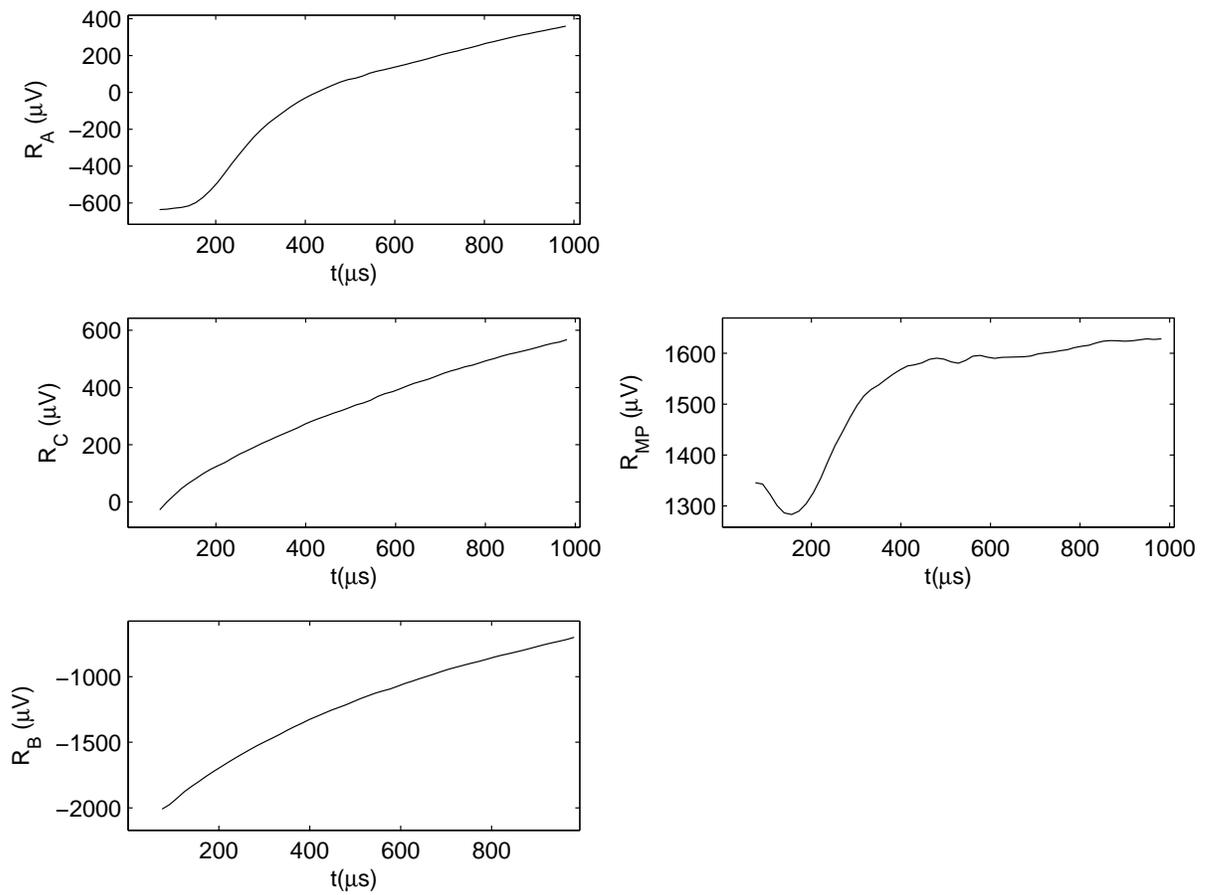


Figura 5.22: Registro ECAP adquirido con el método masker-probe convencional. Se ha indicado el registro A, el registro C, el registro B y el registro masker-probe convencional, $R_{MP-conv} = R_A + R_C - R_B$.

del sistema para reducir el artefacto de estimulación y preservar la respuesta biológica. Pero realmente nos encontramos ante un sistema no lineal (por ejemplo, el artefacto asociado al pulso masker de R_B puede no ser igual al artefacto asociado al mismo pulso de R_C).

Para superar el inconveniente de la no linealidad del sistema, proponemos utilizar los registros que proporciona el sistema de registro EAPRS, en una proporción específica para cada paciente. Como nuestro objetivo es obtener la respuesta biológica al pulso probe (B_p), R_A no puede ser alterado por ningún factor, para no distorsionar la respuesta evocada. Así, el registro masker-probe generalizado, R_{MP-A} , se obtendría como:

$$R_{MP-A} = R_A + k_1 R_C + k_2 R_B \quad (5.18)$$

También proponemos incorporar el registro R_S , ya que no presenta respuesta B_p (siempre que el intervalo entre pulsos sea lo suficientemente pequeño), y por lo tanto, su uso puede ayudar a disminuir el artefacto de estimulación sin distorsionar la respuesta fisiológica. El registro R_{MP-B} se obtendría como:

$$R_{MP-B} = R_A + k_1 R_C + k_2 R_B + k_3 R_S \quad (5.19)$$

Para calcular los pesos asociados al método masker probe generalizado (k_1, k_2 y k_3), proponemos utilizar el método propuesto de estimación automática de la calidad de un registro ECAP (descrito en capítulo 4). De esta manera, los pesos serían aquellos que maximicen el registro resultante:

$$\vec{K}_A = \max_{\vec{K}_A}^{-1} [Q_A(R_{MP-A})] \quad (5.20)$$

$$\vec{K}_B = \max_{\vec{K}_B}^{-1} [Q_A(R_{MP-B})] \quad (5.21)$$

con $\vec{K}_A = \{k_1, k_2\}$ y $\vec{K}_B = \{k_1, k_2, k_3\}$.

Es importante destacar que los métodos propuestos masker-probe generalizados sólo se pueden aplicar si disponemos de los registros R_A , R_B , R_C y R_S , y además, si R_B y R_S han sido obtenidos con un intervalo lo suficientemente pequeño, como para que en ambos registros el pulso masker enmascare la respuesta biológica asociada al pulso probe.

Ejemplos

Las figuras 5.23 y 5.24 muestran ocho registros ECAP adquiridos con el paradigma masker-probe convencional ($R_{MP-conv}$) y con los métodos masker-probe generalizados (R_{MP-A} y R_{MP-B}). Se puede observar como se produce un incremento de la calidad de los registros al utilizar masker-probe generalizado: mejor identificación de las ondas $N1$ y $P2$, y un comportamiento más plano al final de la respuesta. También se puede apreciar que los métodos generalizados A y B , proporcionan registros con calidades similares, aunque según se muestra en estos registros, el método B produce registros con las ondas $N1$ y $P2$ más pronunciadas.

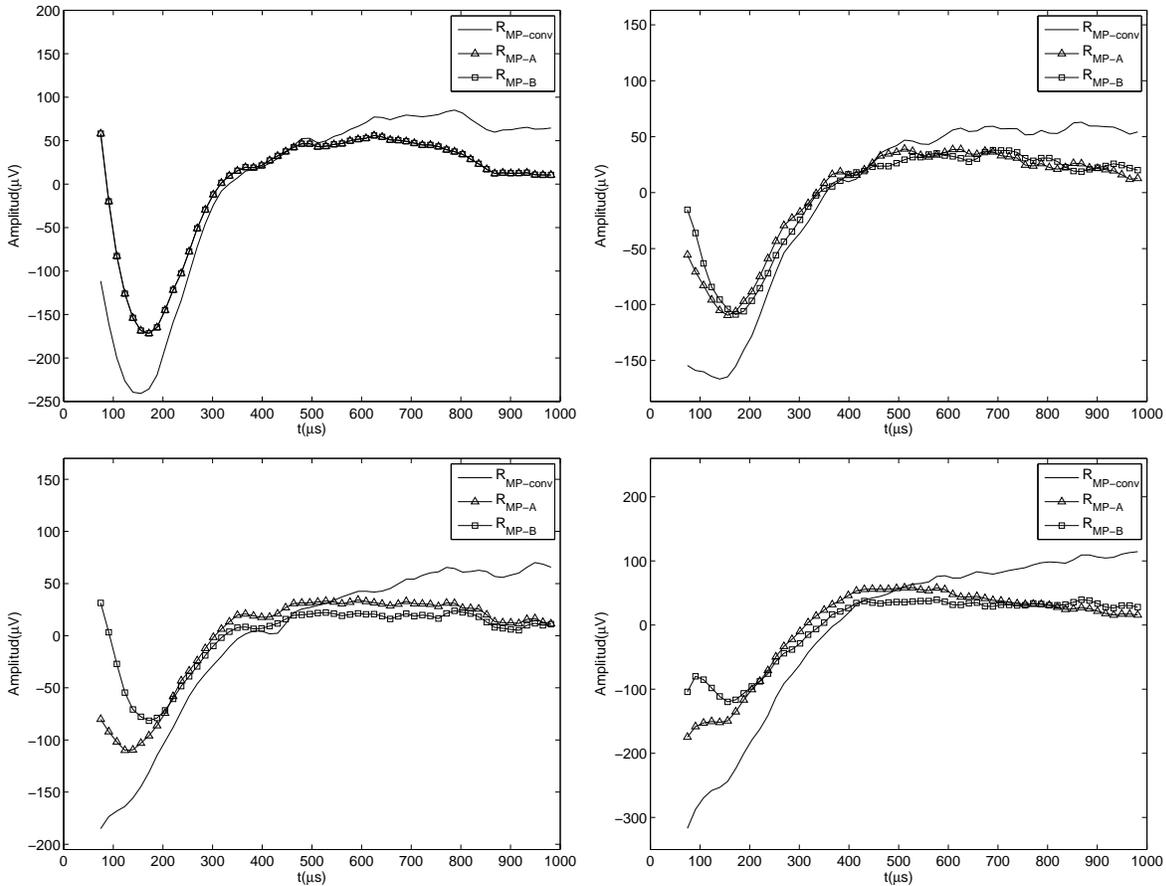


Figura 5.23: Cuatro registros ECAP adquiridos con el método masker-probe convencional ($R_{MP\text{-conv}}$) y con los métodos masker-probe generalizados ($R_{MP\text{-A}}$ y $R_{MP\text{-B}}$).

5.4.3. Comparación con estimulación alternante

Curvas de recuperación

El sistema de registro del potencial de acción compuesto (EAPRS) permite obtener una serie de registros evocados en modo recuperación. En este modo, la respuesta evocada se obtiene presentando un estímulo consistente en dos pulsos bifásicos separados un intervalo de tiempo (Inter Pulse Interval - IPI). El IPI es la diferencia de tiempo entre el primer pulso (“masker pulse”) y el segundo pulso (“probe pulse”). La respuesta evocada se mide tras la presentación del segundo pulso. La bibliografía establece el período refractario medio de las neuronas en aproximadamente 1.5 ms [Bruce1999] [Cartee2000]. Así, si el intervalo entre pulsos es inferior a unos 1.5 ms, sólo las neuronas más rápidas serán capaces de repolarizarse,

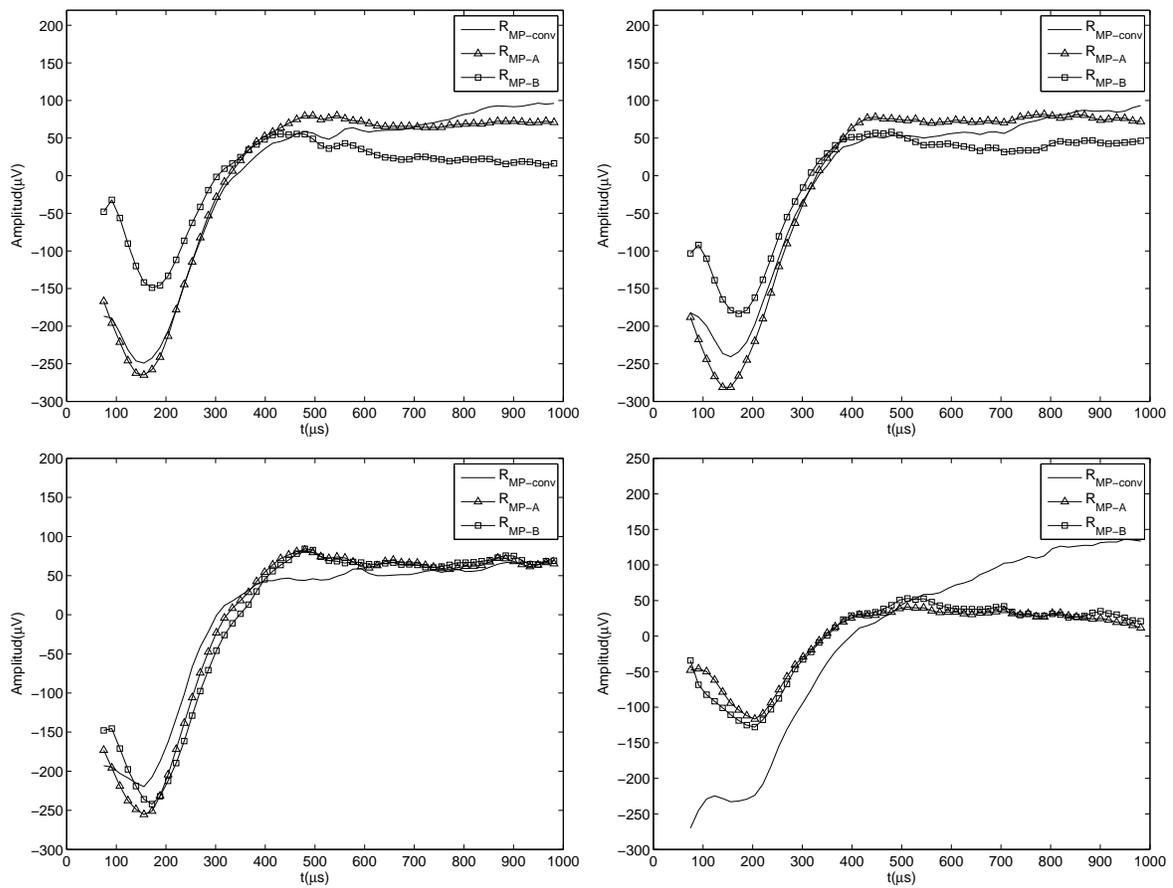


Figura 5.24: Cuatro registros ECAP adquiridos con el método masker-probe convencional ($R_{MP-conv}$) y con los métodos masker-probe generalizados (R_{MP-A} y R_{MP-B}).

tras haber sido despolarizadas por el primer pulso o pulso de enmascaramiento, y por lo tanto, la amplitud de la respuesta evocada es pequeña. Cuando IPI aumenta, más neuronas son capaces de responder al segundo pulso, y la amplitud de la respuesta aumenta [Miller2001]. Se puede encontrar una saturación en la amplitud para un IPI entre 3 y 4 ms, lo que puede entenderse como el período refractario de las neuronas más lentas.

En el modo de recuperación, se presentan al paciente 4 patrones de estimulación para cada medida (ver figura 5.20), haciendo variar el intervalo entre pulsos (IPI). El procesamiento de los registros asociados a los 4 patrones de estimulación (R_A , R_B , R_C y R_S) permite obtener las curvas de recuperación mediante los siguientes métodos de reducción del artefacto de estimulación:

- masker-probe convencional.

El registro masker-probe convencional se puede usar en modo recuperación. Si $B_p(\tau)$ es la respuesta biológica al pulso probe cuando el intervalo entre pulsos es τ , se cumplen los siguientes límites:

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} B_p(\tau) = 0 \quad \lim_{\tau \rightarrow \infty} B_p(\tau) = B_p \quad (5.22)$$

Incluyendo el intervalo entre pulsos en las ecuaciones 5.10, 5.11, 5.13 y 5.14, podemos escribir:

$$R_A(\tau) \approx A_p + B_p \quad (5.23)$$

$$R_B(\tau) \approx A_m + A_p + B_m + B_p(\tau) \quad (5.24)$$

$$R_C(\tau) \approx A_m + B_m \quad (5.25)$$

$$R_S(\tau) \approx -A_m - A_p + B_m + B_p(\tau) \quad (5.26)$$

y por lo tanto, la respuesta masker-probe convencional, incluyendo el intervalo entre pulsos τ , es:

$$R_{MP-conv}(\tau) \equiv R_A + R_C - R_B(\tau) \approx A_p + B_p + A_m + B_m - A_m - A_p - B_m - B_p(\tau) = B_p - B_p(\tau) \quad (5.27)$$

verificándose los siguientes límites:

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} R_{MP-conv}(\tau) = B_p - 0 = B_p \quad (5.28)$$

$$\lim_{\tau \rightarrow \text{inf}} R_{MP-conv}(\tau) = B_p - B_p = 0 \quad (5.29)$$

A continuación podemos combinar el registro masker-probe para $\tau = \tau_o$, con el registro masker-probe para un valor muy pequeño de τ , con el fin de obtener la respuesta biológica al pulso probe:

$$\hat{R}_{MP-conv}(\tau_o) = \lim_{\tau \rightarrow 0} R_{MP-conv}(\tau) - R_{MP-conv}(\tau_o) = B_p - (B_p - B_p(\tau_o)) = B_p(\tau_o) \quad (5.30)$$

- Alternating convencional.

Según las definiciones de los registros $R_B(\tau)$ y $R_S(\tau)$ (ecuaciones (5.24) y (5.26), la respuesta biológica al pulso “probe” $B_p(\tau)$ se puede obtener como:

$$R_{ALT}(\tau) = \frac{1}{2}(R_B(\tau) + R_S(\tau)) \approx \frac{1}{2}(A_m + A_p + B_m + B_p(\tau) - A_m - A_p + B_m + B_p(\tau)) = B_m + B_p(\tau) \quad (5.31)$$

Esta combinación contiene la respuesta biológica al pulso “probe” (con un intervalo entre pulsos τ) más la respuesta biológica remanente del pulso “masker”. Como la respuesta biológica tiene una corta duración de tiempo (N_1 y P_2 aparecen normalmente antes de 0.8ms después del comienzo del pulso de estimulación, para $\tau > 1\text{ms}$, B_m puede ser ignorada.

- Alternating generalizado.

De manera similar que con estimulación alternante convencional, se puede aplicar el método de estimulación alternante generalizada propuesto en este trabajo, promediando R_B y R_S con un peso α óptimo (sección 5.2).

Aplicar los métodos masker-probe generalizados en series de registros adquiridos en modo de recuperación no es una tarea inmediata, ya que para poder utilizar estos métodos pro-

puestos, R_B y R_S deben de haber sido adquiridos con un intervalo entre pulsos suficientemente pequeño ($IPI < 1.5\text{ms}$). Esta imposición se debe a la necesidad de que los registros R_B y R_S no presenten respuesta al pulso probe, para no distorsionar el potencial evocado mediante los pesos \vec{K}_A y \vec{K}_B . Así, el uso de los métodos masker-probe generalizados sobre registros adquiridos en modo de recuperación queda abierto como posible línea de investigación futura.

Las figuras 5.25 a 5.28 muestran cuatro series de registros del potencial de acción compuesto en modo de recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), estimulación alternante generalizada (medio) y paradigma masker-probe convencional (abajo). Se ha indicado la duración del intervalo entre pulsos (IPI) y el nivel de estimulación (o carga insertada en cada fase del pulso bifásico, en nC). También se muestran las curvas de recuperación, que indican la amplitud de la respuesta evocada en función del intervalo entre pulsos (IPI). En las figuras 5.25 y 5.26 se puede apreciar que la estimulación alternante generalizada proporciona registros mucho menos afectados por artefacto que alternating convencional o masker-probe. En la figura 5.27, el paradigma masker-probe convencional proporciona una reducción de artefacto mayor que los otros dos métodos. En la figura 5.28 los tres métodos proporcionan registros de similar calidad.

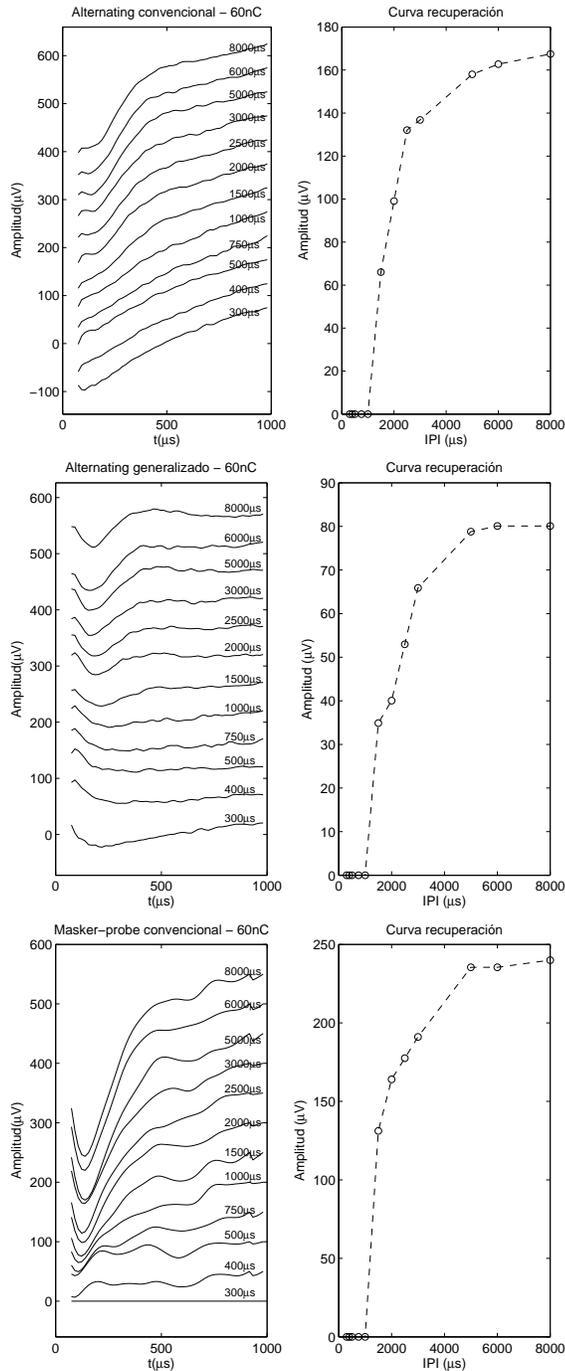


Figura 5.25: Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).

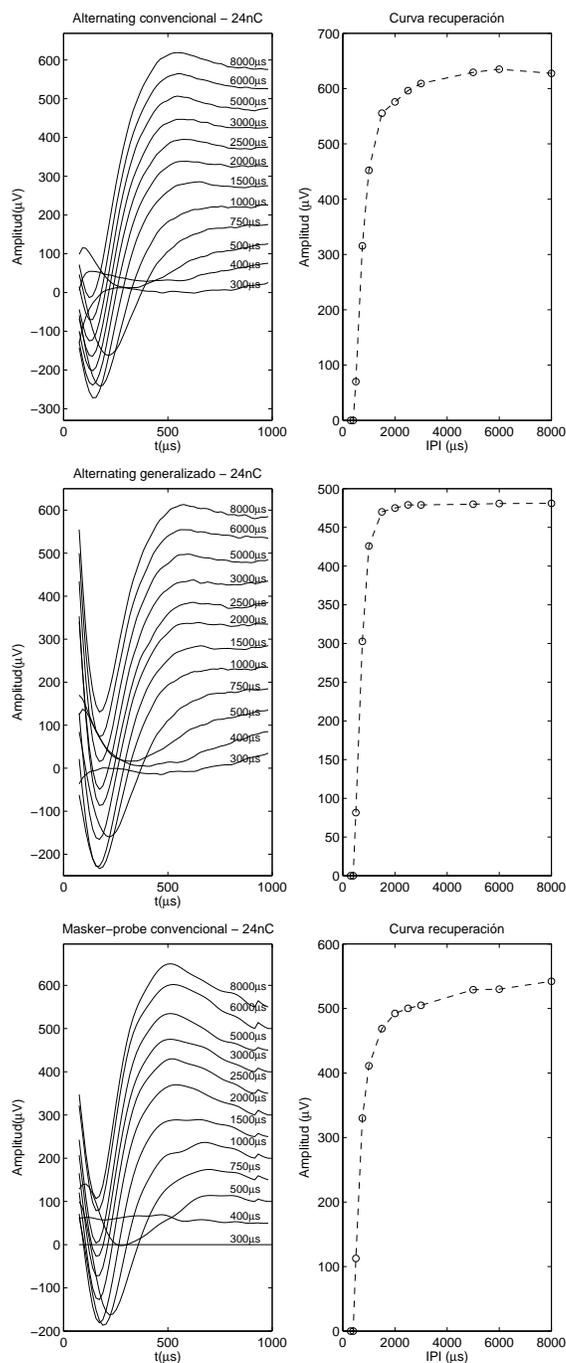


Figura 5.26: Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).

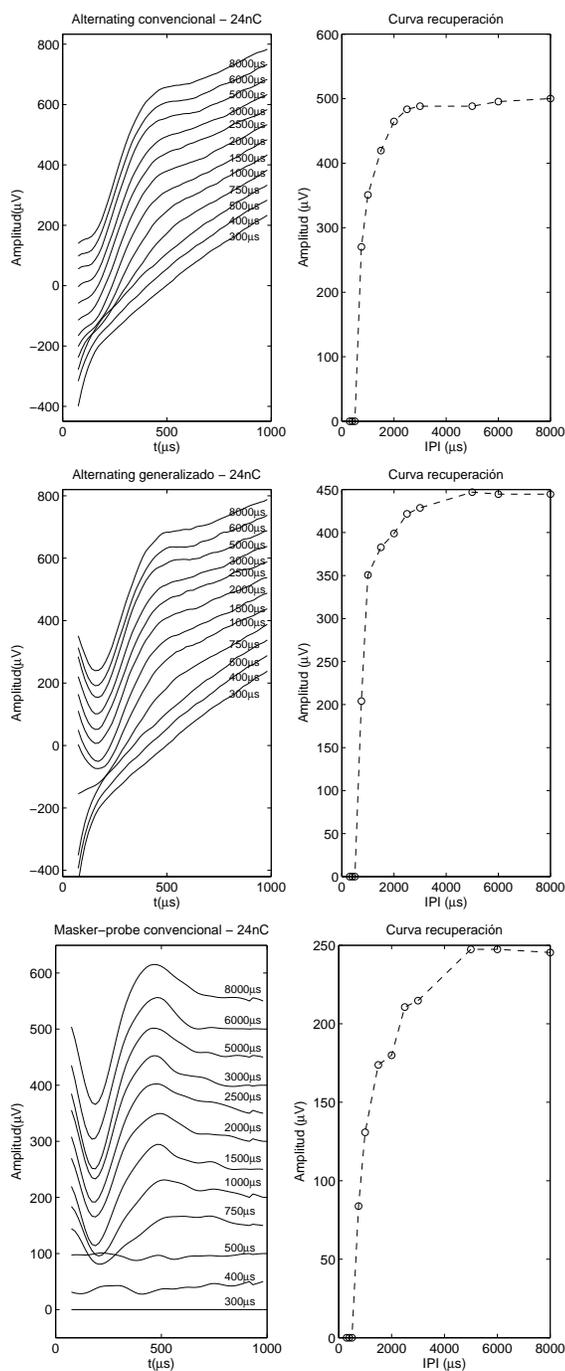


Figura 5.27: Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).

Evaluación del método

Con el objetivo de poder obtener conclusiones significativas, los métodos masker-probe generalizados propuestos en este trabajo se han aplicado a un conjunto de 158 registros ECAP obtenidos en modo masker-probe, con un pequeño intervalo entre pulsos (IPI) de 300 μ s. También se ha aplicado el método masker probe convencional sobre estos registros.

El método masker-probe convencional es una particularización del método masker-probe generalizado A , con $\vec{K}_A = \{k1, k2\} = \{1, -1\}$; y del método masker-probe generalizado B , con $\vec{K}_B = \{k1, k2, k3\} = \{1, -1, 0\}$. En la figura 5.29 se muestra la distribución de los pesos $k1$ y $k2$ en el método masker-probe generalizado A . Vemos como su valor no tiene por que ser necesariamente 1 y -1, respectivamente. La figura 5.30 representa los valores de los pesos $k1$, $k2$ y $k3$, para el método masker-probe generalizado B , aplicado sobre estos 158 registros.

La tabla 5.3 muestra la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) para estos 158 registros, utilizando los métodos alternating convencional, alternating generalizado, masker-probe convencional, masker-probe generalizado A y masker-probe generalizado B . Es importante destacar que mediante el registro obtenido con un IPI pequeño, no podemos comparar directamente los métodos masker probe con los métodos de estimulación alternante, ya que estos últimos no presentarían respuesta evocada, por enmascarar el pulso “masker” la respuesta del pulso “probe”. Por tanto, hemos comparado el registro con IPI pequeño obtenido mediante los métodos masker-probe, con ese mismo registro obtenido mediante estimulación alternate, con un IPI grande (IPI=8ms).

Analizando los resultados de la tabla 5.3, podemos señalar las siguientes conclusiones:

- El método masker-probe convencional no supone una mejora considerable respecto al método alternating convencional, pese a necesitar 1.5 veces más tiempo de registro (adquisición de los registros A , B y C , frente a los registros B y S del método alternating).
- Los métodos masker-probe generalizados sí suponen una mejora respecto a alternating convencional. A cambio, además del tiempo extra en la adquisición de los registros, hay que sumar el tiempo computacional asociado al cálculo de los pesos \vec{K}_A y \vec{K}_B .

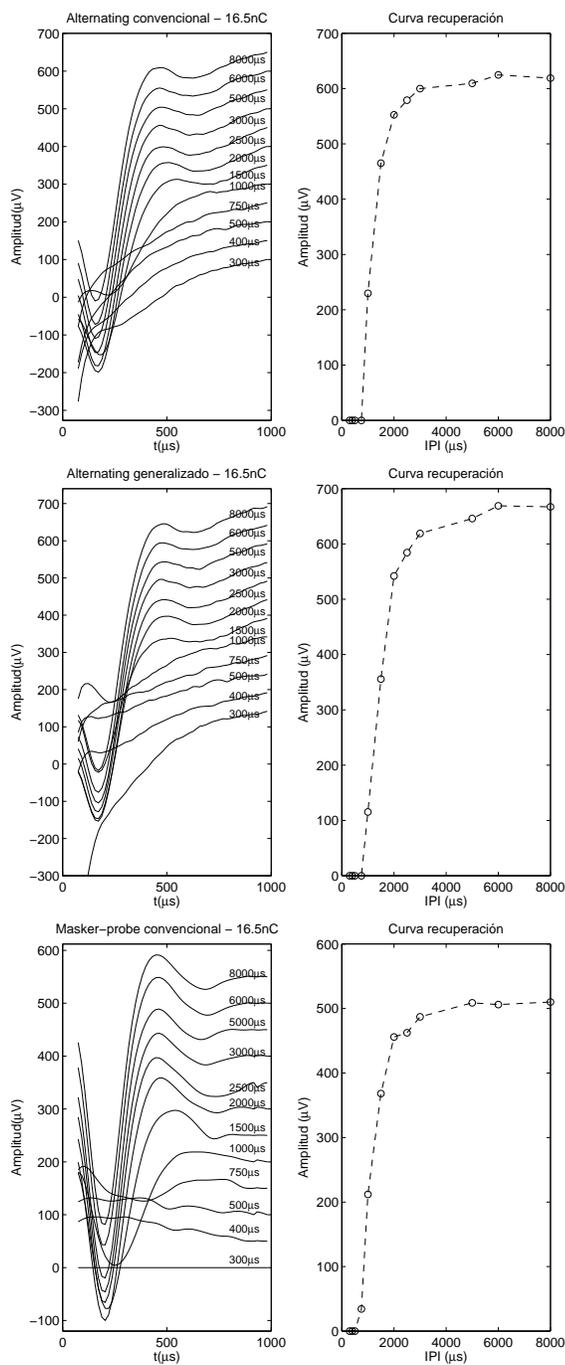


Figura 5.28: Registro ECAP en modo recuperación, adquiridos con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con paradigma masker-probe convencional (abajo).

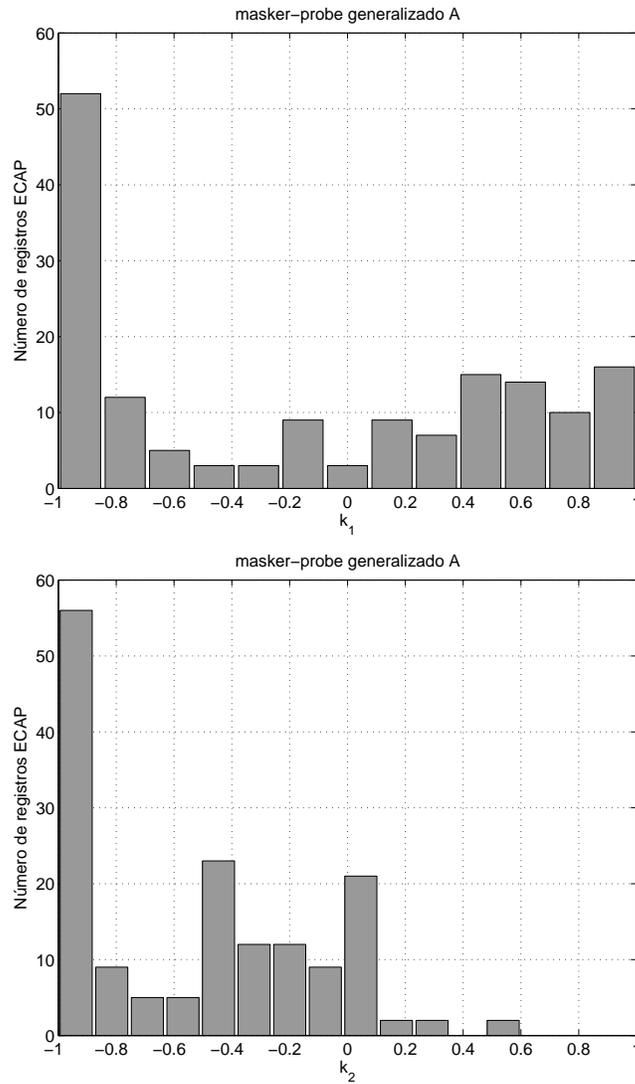


Figura 5.29: Distribución del peso k_1 (arriba) y del peso k_2 (abajo), en la aplicación del método masker-probe generalizado A a 158 registros ECAP.

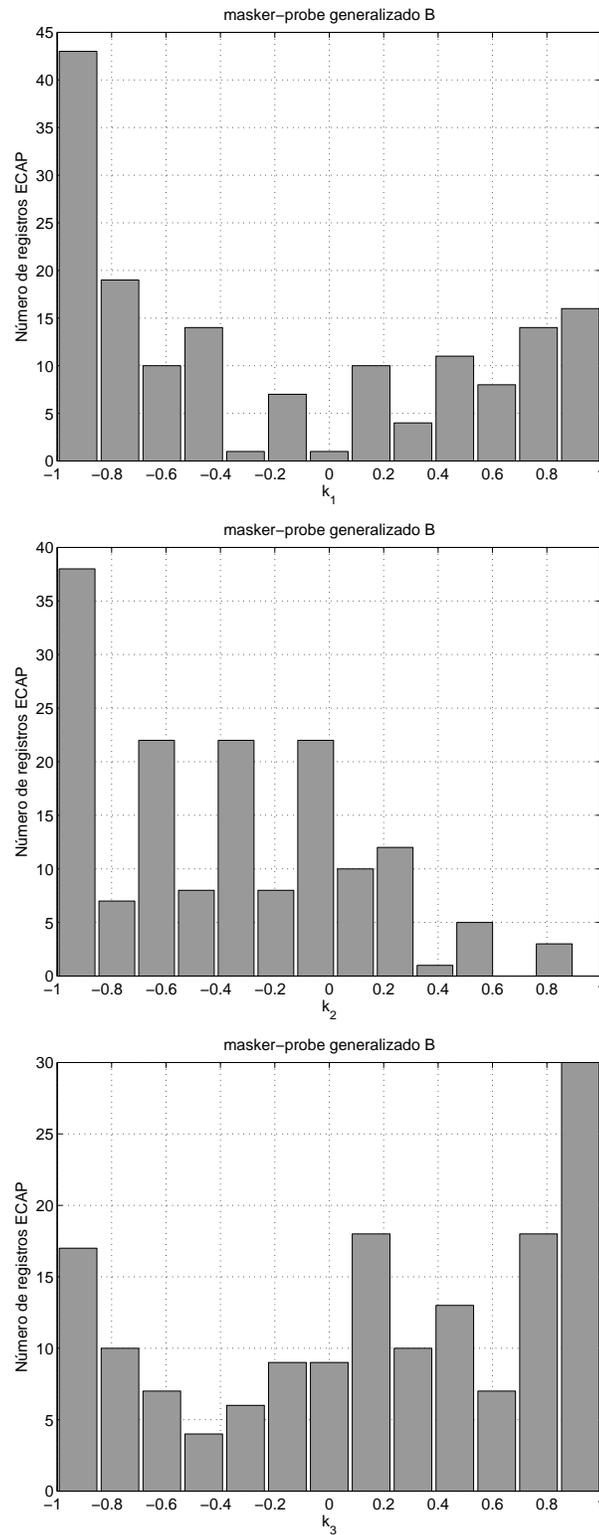


Figura 5.30: Distribución de los pesos k_1 (arriba), k_2 (medio) y k_3 (abajo), en la aplicación del método masker-probe generalizado B a 158 registros ECAP.

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
alternating convencional	158	3.10	3.04
alternating generalizado	158	5.87	3.24
masker-probe convencional	158	3.69	3.29
masker-probe generalizadoA	158	6.95	2.70
masker-probe generalizadoB	158	8.26	2.16

Tabla 5.3: Comparación de los métodos *alternating convencional*, *alternating generalizado*, *masker-probe convencional*, *masker-probe generalizadoA* y *masker-probe generalizadoB*. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).

- El método *alternating generalizado* es mucho mejor que el método *masker-probe convencional*.
- Los métodos *masker-probe generalizados* sí suponen una mejora promedio respecto a *alternating generalizado*, pero hay que considerar el tiempo extra de adquisición y procesamiento de estos métodos.
- Los métodos *masker probe generalizados* proporcionan registros de mayor calidad que *masker probe convencional*.
- El método *masker-probe generalizadoB* mejora respecto al método *generalizadoA*, aunque supone un mayor procesamiento numérico.

5.5. Estimulación trifásica

5.5.1. Principio de funcionamiento

Algunos autores han demostrado que la carga residual se puede reducir introduciendo una tercera fase en el estímulo [Schosser2001] [Frohne-Buchner2005] [Sainz2005]. El sistema de registro del potencial de acción compuesto EAPRS permite estimular al paciente usando pulsos trifásicos. Existen dos tipos de pulsos trifásicos, dependiendo de la polaridad del pulso inicial: anódico/catódico/anódico (a/k/a) y catódico/anódico/catódico (k/a/k). Como la duración de las tres fases es la misma, la amplitud de la primera fase más la de la tercera debe ser igual a la amplitud de la segunda fase, para garantizar que la carga total insertada sea cero.

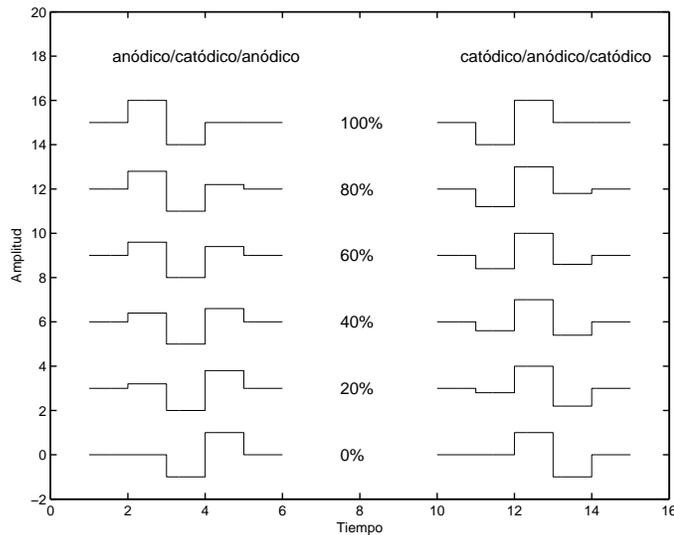


Figura 5.31: Pulsos trifásicos anódico/catódico/anódico (izquierda) y catódico/anódico/catódico (derecha), en función del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase.

La morfología de los pulsos trifásicos se describe como el porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase (ver figura 5.31). La amplitud de la tercera fase se determina automáticamente para hacer nula la carga insertada en el paciente. La efectividad de esta técnica recae en la elección de este porcentaje. El valor óptimo de este porcentaje será aquel que minimice el artefacto sincrónico o de estimulación. Las figuras 5.32 y

5.33, muestran 4 registros ECAP adquiridos con estimulación trifásica, dos con estimulación a/k/a y dos con k/a/k. Se ha indicado el porcentaje óptimo, P_E , seleccionado por un experto.

5.5.2. Evaluación automática del porcentaje óptimo

En este trabajo se ha desarrollado un método automático que proporciona el porcentaje óptimo en la estimulación con pulsos trifásicos. Este porcentaje indica la relación entre la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase. El cálculo del porcentaje óptimo se basa en el método propuesto de evaluación automática de la calidad de respuestas ECAP descrito en el capítulo 4. Así, el porcentaje óptimo será aquel que maximice la calidad.

A modo de algoritmo, el método desarrollado para la obtención automática del porcentaje óptimo en la estimulación con pulsos trifásicos, conllevaría:

- Seleccionar pulso a/k/a o k/a/k.
- Obtener respuestas ECAP realizando un barrido del porcentaje (entre 0 y 100 %).
- Calcular la calidad, Q_A , para cada respuesta obtenida.
- El porcentaje óptimo automático, P_A , será el que proporcione el registro de mayor calidad.

Validación del método

Con el objetivo de comprobar la consistencia del método propuesto para la obtención automática del porcentaje óptimo en la estimulación trifásica, se ha comparado el porcentaje óptimo automático, P_A , con el porcentaje óptimo según un experto, P_E . La figura 5.34 muestra los valores P_A versus P_E para 73 registros ECAP adquiridos con estimulación trifásica. El análisis de regresión muestra una dependencia estadísticamente significativa entre ambas estimaciones del porcentaje ($p < 1e-16$) y un gran coeficiente de correlación ($r=0.991$). Además, la línea de regresión ($y = ax + b$) es cercana a la identidad ($a=1.005$ y $b = 0,0231$).

Estos resultados muestran que la estimación automática del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto de la segunda en la estimulación con pulsos trifásicos, P_A , es consistente con la estimación realizada por el experto. Por lo tanto, el método automático

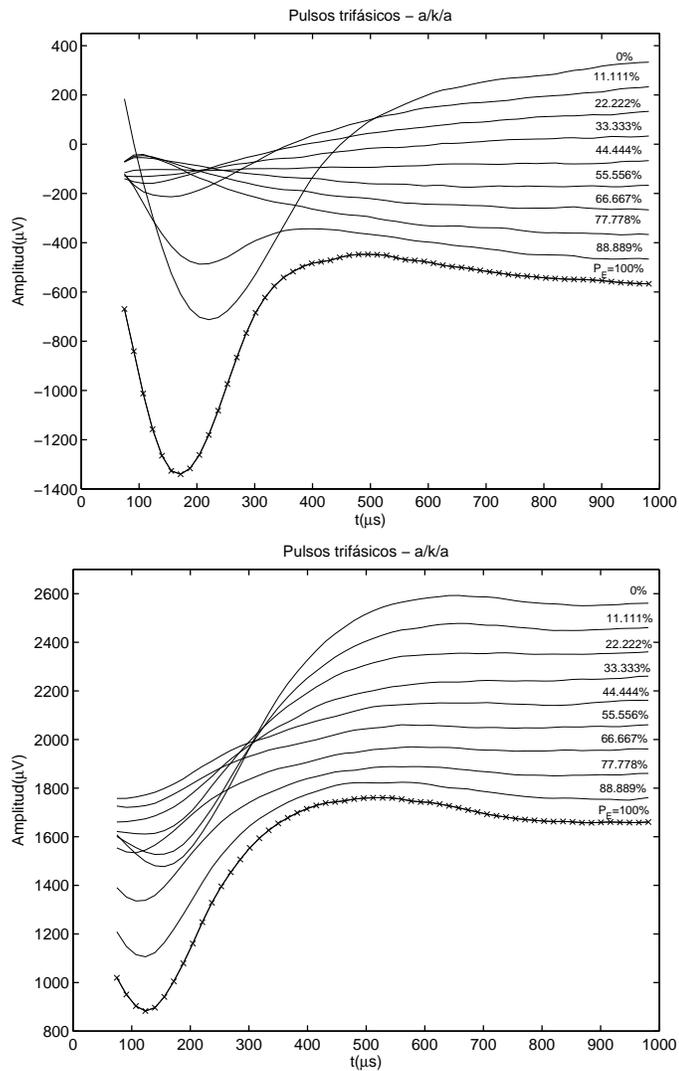


Figura 5.32: Registros ECAP obtenidos con estimulación trifásica, para distintos valores del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase. Se indica el porcentaje óptimo, P_E , según un criterio de experto.

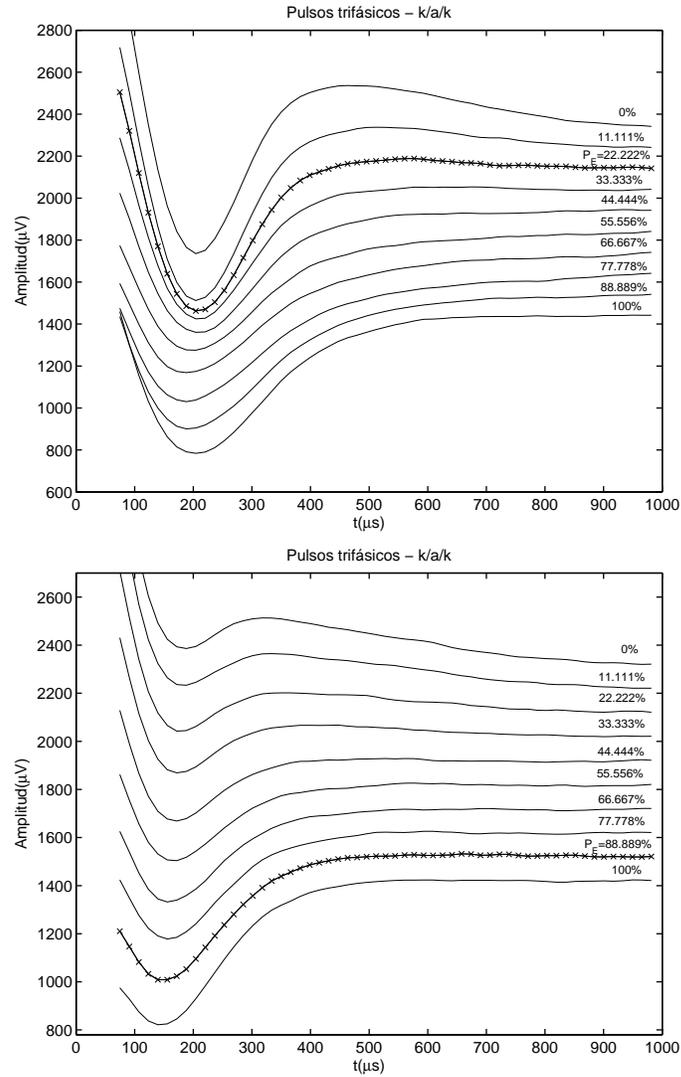


Figura 5.33: Registros ECAP obtenidos con estimulación trifásica, para distintos valores del porcentaje de la amplitud de la primera fase respecto a la amplitud de la segunda fase. Se indica el porcentaje óptimo, P_E , según un criterio de experto.

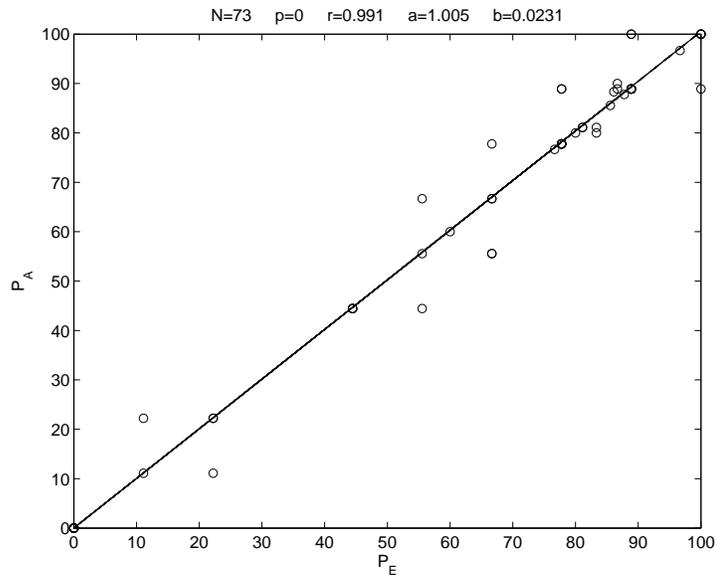


Figura 5.34: Análisis de regresión lineal ($y = ax + b$) entre el porcentaje proporcionado por el método automático (P_A) y el estimado por el experto (P_E) para 73 registros ECAP adquiridos mediante estimulación trifásica. Se indica el valor de p (probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística), r (coeficiente de correlación), a y b (pendiente y ordenada en el origen, respectivamente).

propuesto proporciona una buena estimación del valor óptimo del porcentaje en la estimulación trifásica.

5.5.3. Comparación con estimulación alternante

Curvas crecimiento de amplitud

Las figuras 5.35 a 5.38 muestran 4 series de registros ECAP adquiridos en modo crecimiento de amplitud, con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo). En las figuras 5.35 y 5.36, se puede observar como el método alternating generalizado reduce el artefacto de estimulación, respecto a alternating convencional y a estimulación trifásica, con una mejor identificación de las ondas N1 y P2, y con un comportamiento más plano al final de la respuesta (notar como la estimulación trifásica en la figura 5.35, proporciona registros de baja calidad). Se puede apreciar como la estimulación trifásica, para estos dos registros, presenta una menor sensibilidad, encontrándose respuesta evocada para niveles superiores que para

estimulación alternante convencional o generalizada. En la figura 5.37 los métodos alternantes proporcionan calidades similares y el método trifásico una menor sensibilidad. En la figura 5.38, los tres métodos provocan registros de calidades similares.

El sistema de registro del potencial de acción compuesto EAPRS no permite adquirir una serie de registros en modo crecimiento de amplitud variando el porcentaje de la estimulación trifásica, por lo que no se puede aplicar el método del cálculo automático del porcentaje óptimo (P_A) una vez adquiridos los registros en modo crecimiento de amplitud. Para poder aplicar el método de estimulación trifásica con porcentaje automático, P_A , habría que realizar un registro barriendo el porcentaje del pulso trifásico, seleccionar el porcentaje óptimo P_A mediante el método automático del porcentaje (durante la sesión de adquisición del potencial), y usarlo como porcentaje para el registro del potencial de acción compuesto en modo crecimiento de amplitud con estimulación trifásica.

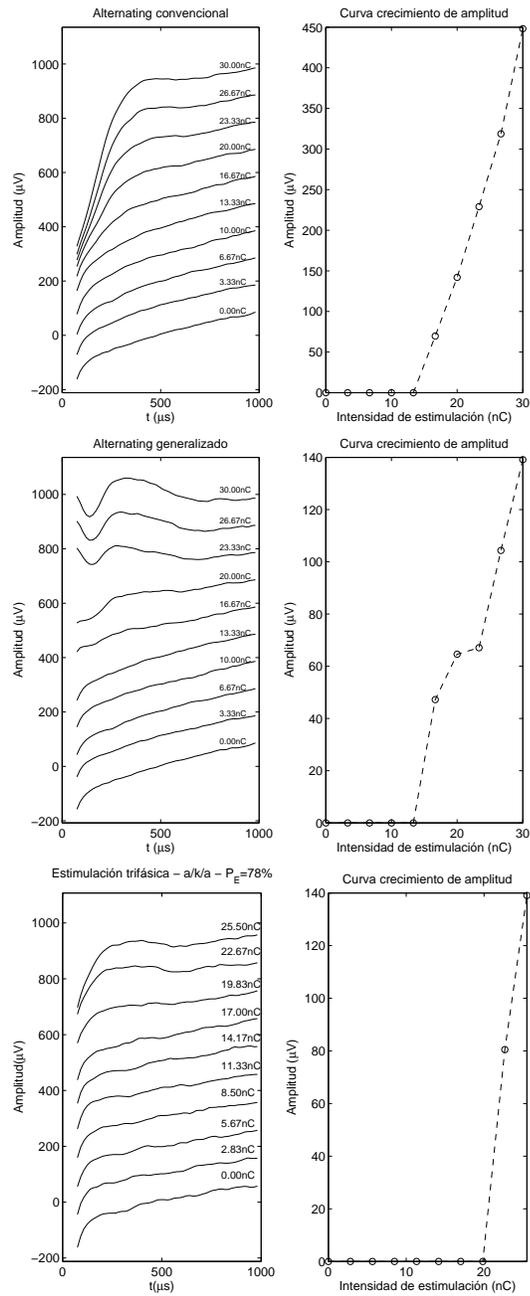


Figura 5.35: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo).

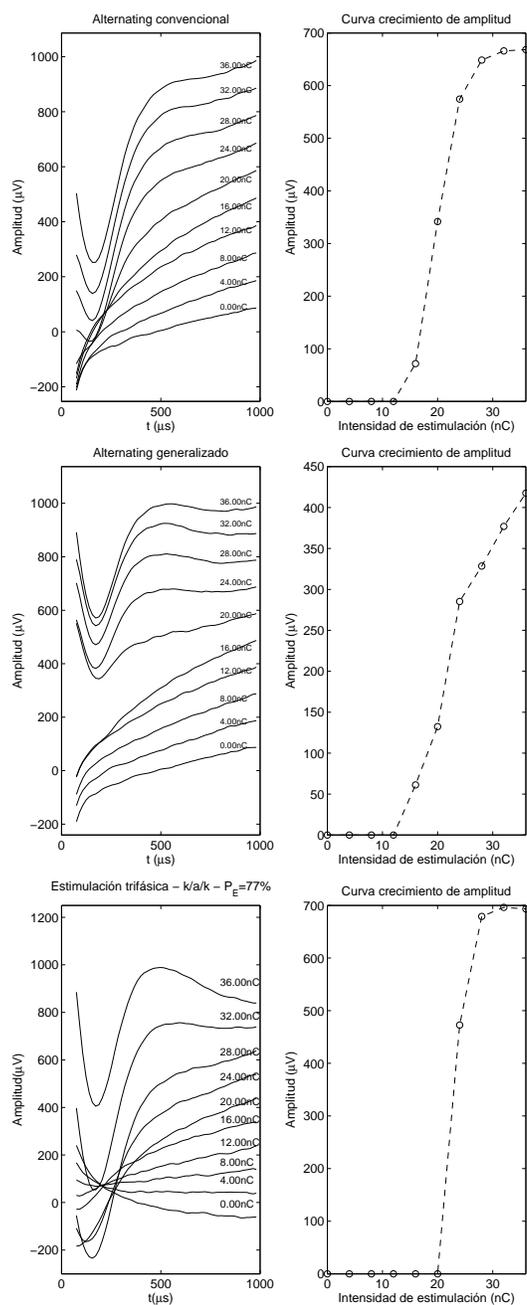


Figura 5.36: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo).

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
alternating convencional	34	5.28	3.05
alternating generalizado	34	7.43	2.26
triphasic	34	5.83	3.13

Tabla 5.4: Comparación de los métodos alternating convencional, alternating generalizado y estimulación trifásica. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).

Evaluación del método

Con el objetivo de comprobar la eficacia de la estimulación trifásica en la reducción del artefacto de estimulación, se han registrado 34 registros con estimulación alternante y con estimulación trifásica, para los mismos pacientes y electrodos.

La tabla 5.4 muestra la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) para estos 34 registros, utilizando estimulación alternante convencional, generalizada y estimulación trifásica.

A partir de la tabla 5.4, cabe destacar:

- Los resultados muestran una pequeña mejora en los registros adquiridos con estimulación trifásica, respecto a alternating convencional, y un empeoramiento respecto a alternating generalizado.
- Debido al escaso número de registros adquiridos con estimulación trifásica, un análisis de t-Student demuestra que el incremento de calidad proporcionada por el método de estimulación trifásica respecto a alternating convencional, no es estadísticamente significativa ($p=0.47$). Respecto a alternating generalizado, sí es estadísticamente significativa, pero con un grado muy pequeño ($p=0.03$).

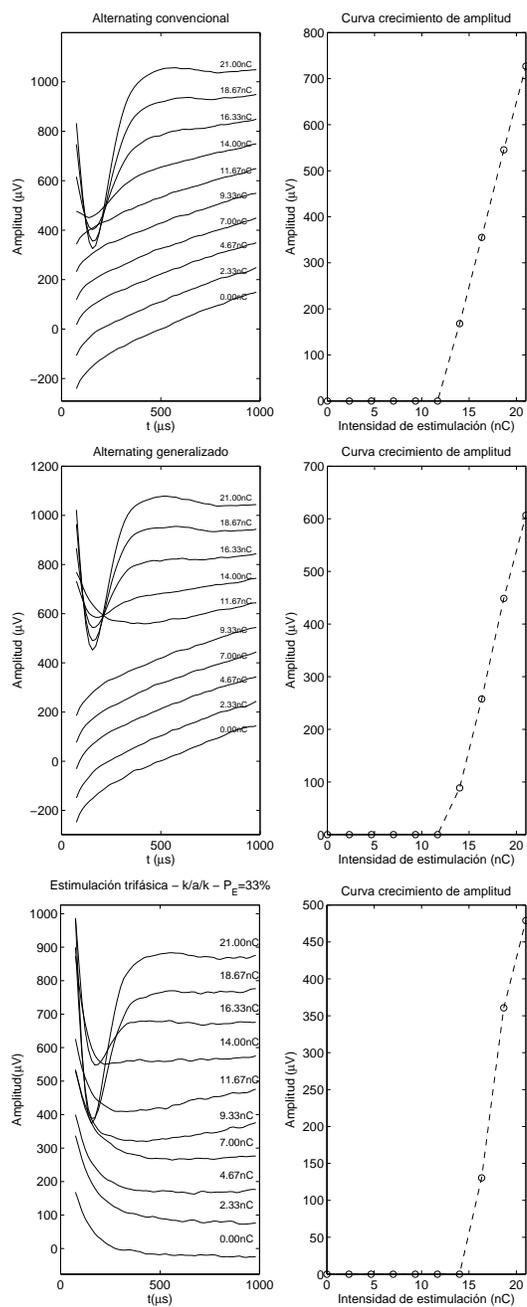


Figura 5.37: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo).

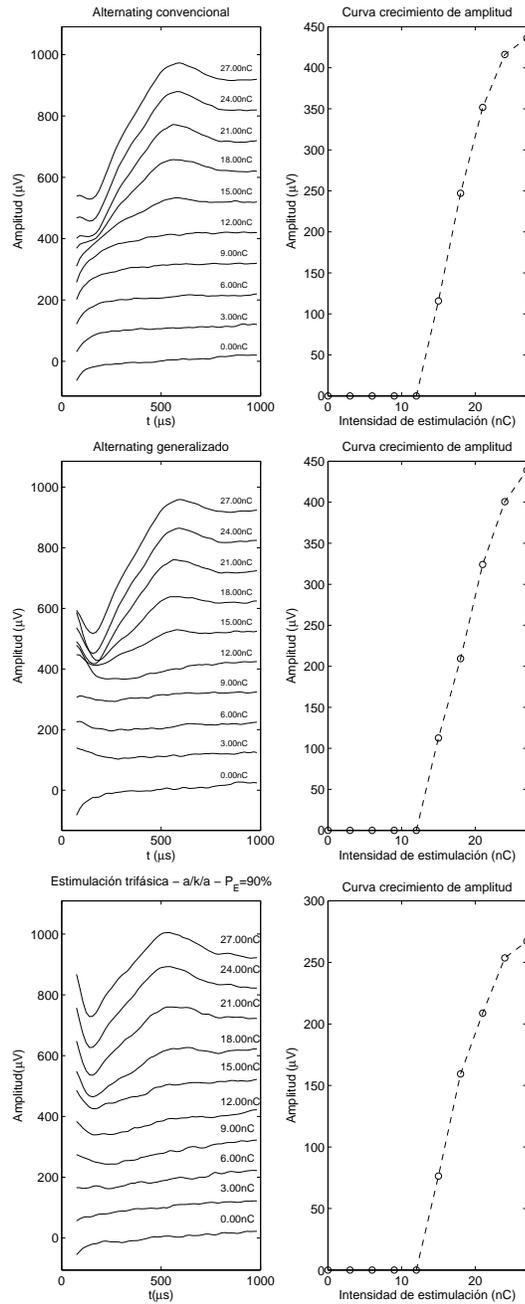


Figura 5.38: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquirido con estimulación alternante convencional (arriba), con estimulación alternante generalizada (medio) y con estimulación trifásica (abajo).

5.6. Métodos de ajuste

Las técnicas de reducción del artefacto basadas en curvas de ajuste, intentan encontrar en la respuesta electrofisiológica contaminada, una función que represente el comportamiento del artefacto de estimulación. Posteriormente, sustrayendo la curva de ajuste a la respuesta contaminada, conseguimos reducir el artefacto de estimulación, obteniendo una respuesta evocada más clara.

Típicamente, el artefacto de estimulación es un pico abrupto seguido de un decaimiento exponencial [McGill1982], cuya amplitud y constante de tiempo dependen del pulso de estimulación usado, de las propiedades eléctricas de los tejidos, del diseño de los electrodos y de las características de filtrado de la etapa preamplificadora del sistema de registro.

Debido al comportamiento exponencial del artefacto, las curvas exponenciales o polinómicas son las más usadas. En este trabajo, estudiaremos los beneficios e inconvenientes de los métodos de ajuste exponencial y polinómicos.

5.6.1. Ajuste exponencial convencional y ajuste basado en máxima calidad

Según la técnica de reducción del artefacto de estimulación basada en ajuste exponencial, el artefacto se puede describir mediante una curva con dos términos exponenciales (5 parámetros) [Martin2004] [Spitzer2006]:

$$p(t) = a + b \cdot \exp(-t/\tau_1) + c \cdot \exp(-t/\tau_2) \quad (5.32)$$

De esta manera, se puede obtener una respuesta evocada más limpia, y , restando la función de ajuste p a la respuesta ECAP contaminada.

El algoritmo de ajuste exponencial convencional calcula los coeficientes $\{a, b, c, \tau_1, \tau_2\}$ con un criterio de mínimo error cuadrático medio entre la respuesta contaminada por el artefacto y p . Un ajuste demasiado exacto de la curva p puede provocar una distorsión en la respuesta fisiológica, o incluso la propia pérdida de la respuesta. Para comprobar la efectividad de este método, se ha hecho uso del método automático de estimación de la calidad. La figura 5.39 muestra el aumento de calidad conseguido tras aplicar el ajuste exponencial

basado en mínimo error cuadrático medio a 1652 registros adquiridos con estimulación alter-nante convencional. Se puede observar que el método convencional de ajuste exponencial no es en general una buena solución para reducir el artefacto de estimulación, ya que el aumen-to promedio conseguido es de -0.32 unidades de calidad y para un 47.64 % de respuestas existe un empeoramiento de la calidad tras aplicar este método a respuestas obtenidas con estimulación alternante convencional. Un test de T-student [Gossett1908] [Mendenhall1994] realizado sobre esta distribución muestra que los resultados obtenidos son estadísticamente significativos ($p=2.80e-05$).

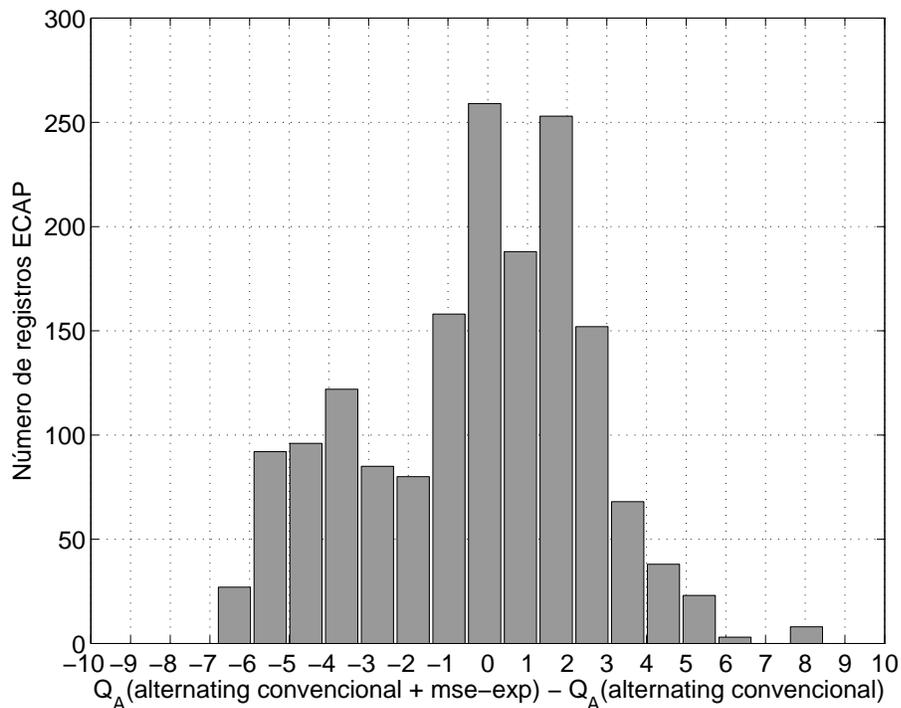


Figura 5.39: Histograma de la calidad estimada para el algoritmo de ajuste exponencial convencional (mse-exponencial) respecto a aplicar sólo estimulación alternante convencional, para 1652 registros ECAP.

Para superar el altísimo porcentaje de respuestas para las que realizar un ajuste exponencial basado en mínimo error cuadrático medio, supone un empeoramiento de la calidad, en este trabajo proponemos realizar un ajuste exponencial basado en un criterio de máxima calidad. Así, los 5 parámetros de la curva de ajuste formada por dos exponenciales, se pueden estimar como:

$$\{a, b, c, \tau_1, \tau_2\} = \arg \max Q_A(y) \quad (5.33)$$

siendo $Q_A(y)$ la calidad estimada automáticamente de y . Aunque la curva con dos términos exponenciales sea la más usada para reducir el artefacto de estimulación [Martin2004] [Spitzer2006], en este trabajo también se ha comprobado la eficacia de usar una sólo exponencial (definida por tres parámetros: a , b y τ), como curva de ajuste del artefacto de estimulación.

Ejemplos

Las figuras 5.40, 5.41 y 5.42 muestran doce registros ECAP. Se ha indicado la respuesta adquirida con estimulación alternante convencional y tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y el ajuste exponencial propuesto basado en un criterio de máxima calidad, tanto con curvas de ajuste de 1 término exponencial (Q-1exp), como de 2 términos exponenciales (Q-2exp). Se puede observar, en un análisis preliminar sobre estos registros, que los métodos propuestos de ajuste exponencial basados en un criterio de máxima calidad proporcionan una reducción del artefacto mucho mejor que el método de ajuste exponencial convencional, sin distorsionar la medida. También se puede apreciar para los registros representados en estas figuras, que el método de ajuste exponencial basado en calidad con curvas de 1 término exponencial, proporciona resultados similares a la curva con 2 términos exponenciales.

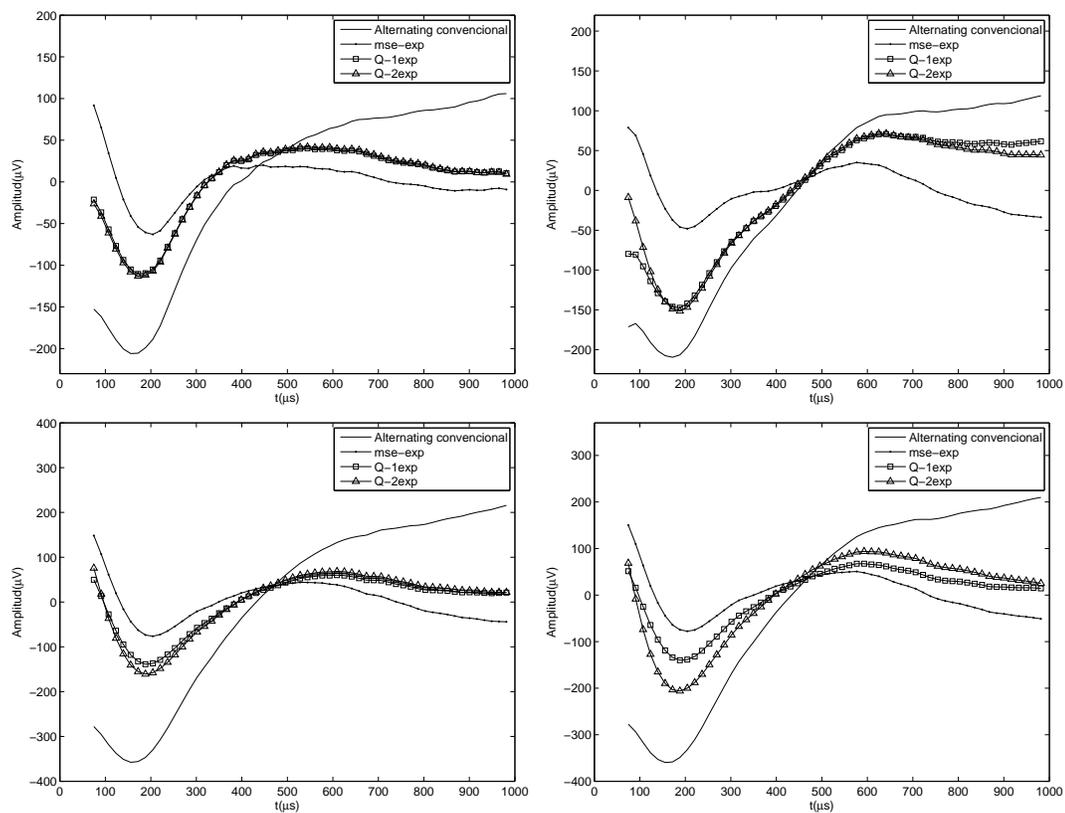


Figura 5.40: Cuatro registro ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional (alternating convencional). Se muestra registro tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y ajustes basados en un criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp) o dos términos exponenciales (Q-2exp).

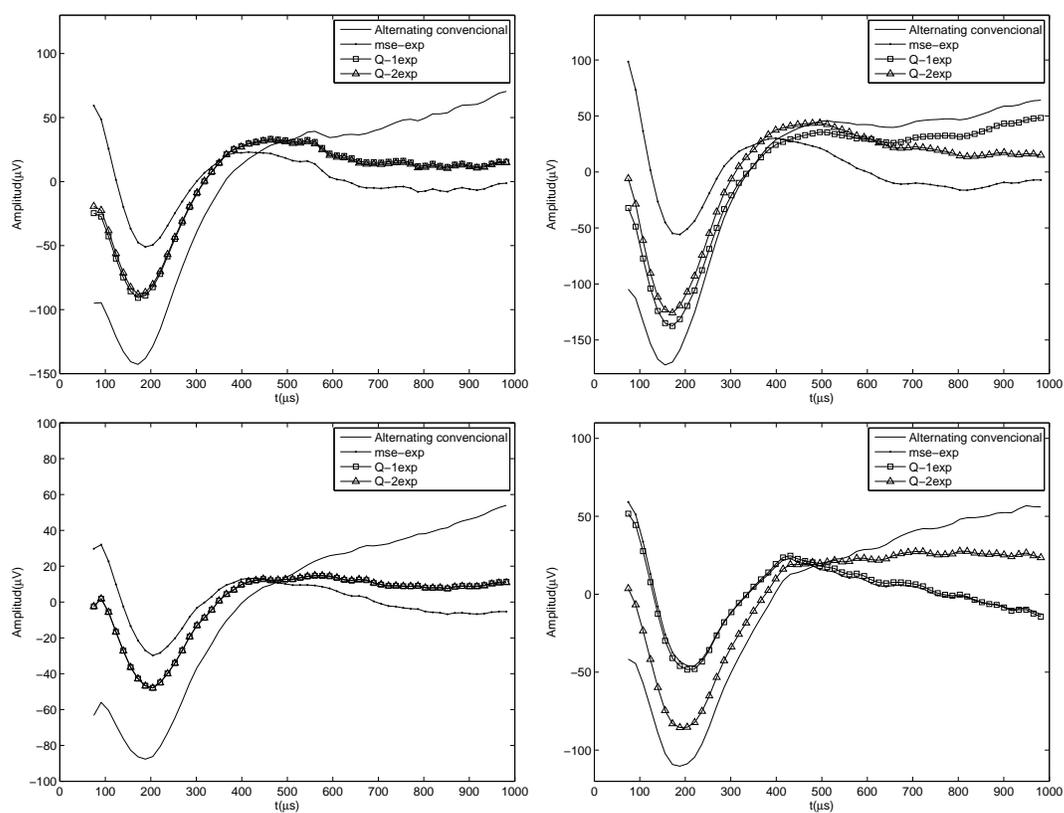


Figura 5.41: Cuatro registro ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional (alternating convencional). Se muestra registro tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y ajustes basados en un criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp) o dos términos exponenciales (Q-2exp).

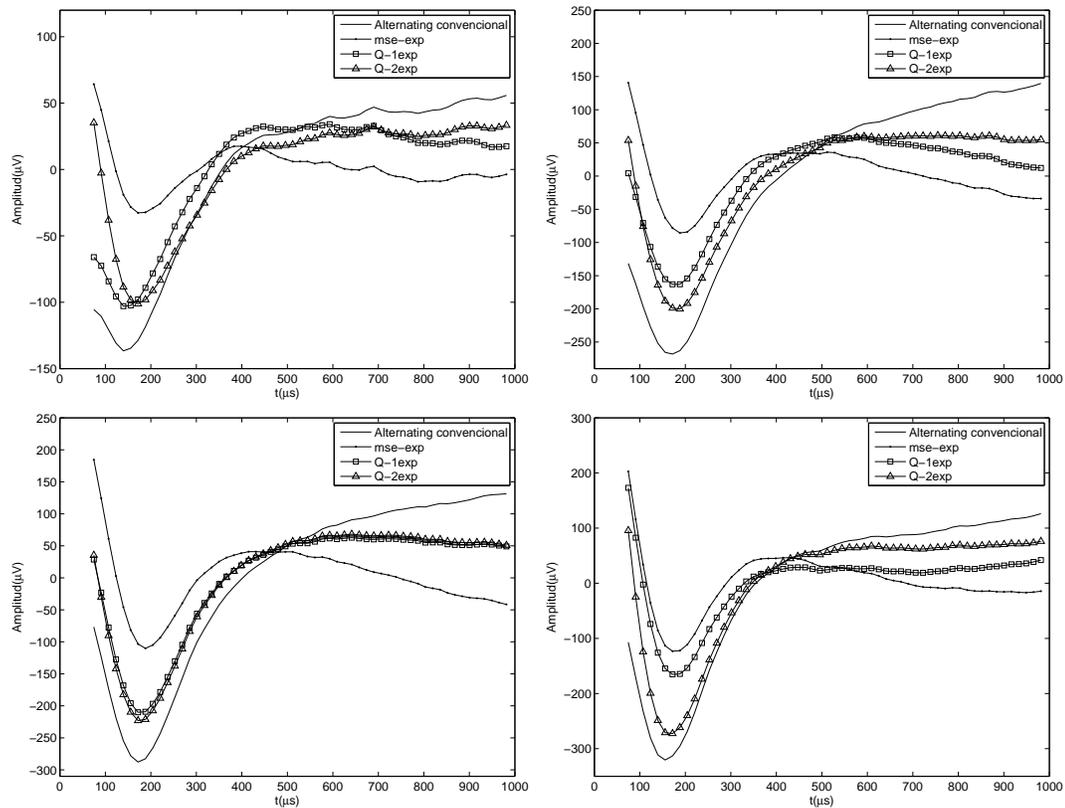


Figura 5.42: Cuatro registro ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional (alternating convencional). Se muestra registro tras aplicar ajuste exponencial convencional (mse-exp) y ajustes basados en un criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp) o dos términos exponenciales (Q-2exp).

5.6.2. Limitaciones del ajuste exponencial

El principal inconveniente de los métodos de reducción del artefacto de estimulación basados en curvas de ajuste, es la posibilidad de aparición de falsas respuestas ECAP. Tras sustraer a un registro ECAP sin respuesta o con escasa respuesta fisiológica, la curva que mejor se ajusta a dicho registro con un criterio dado, puede aparecer como resultado una falsa respuesta.

Aparición falsas respuestas en señales reales

En la figura 5.43 se puede apreciar un registro obtenido con estimulación alternante convencional sin respuesta evocada (arriba-izquierda) y como tras aplicar ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y ajuste exponencial basado en calidad con 1 o 2 términos exponenciales (abajo-izquierda y abajo-derecha, respectivamente), aparecen falsas respuestas ECAP. De no ser por la elevada amplitud de los registros obtenidos con los ajustes exponenciales basados en calidad con 1 o 2 términos exponenciales, éstos presentarían una elevada calidad. El registro obtenido con el método Q-2exp aplicado sobre el registro de la figura 5.44, muestra claramente una falsa respuesta evocada.

Aparición falsas respuestas en señales deterministas

Los métodos basados en calidad proporcionan falsos registros ECAP con una elevada calidad, ya que su principio de funcionamiento es maximizar la calidad del registro resultante. Para verificar la aparición de estos falsos registros, hemos aplicado los métodos propuestos de ajuste exponencial a 3 funciones deterministas. Estas funciones simulan el comportamiento de una posible respuesta donde no hubiese nada más que artefacto. Las funciones utilizadas responden a la forma: $1 - 2exp(-t/(5 * i))$, con $i=1, 2$ y 3 . En las figuras 5.45 a 5.47, se puede observar cómo tras aplicar a las funciones deterministas los métodos de ajuste exponencial, sobre todo los basados en calidad, aparecen como resultados señales que bien podríamos confundir con la respuesta asociada al potencial de acción compuesto.

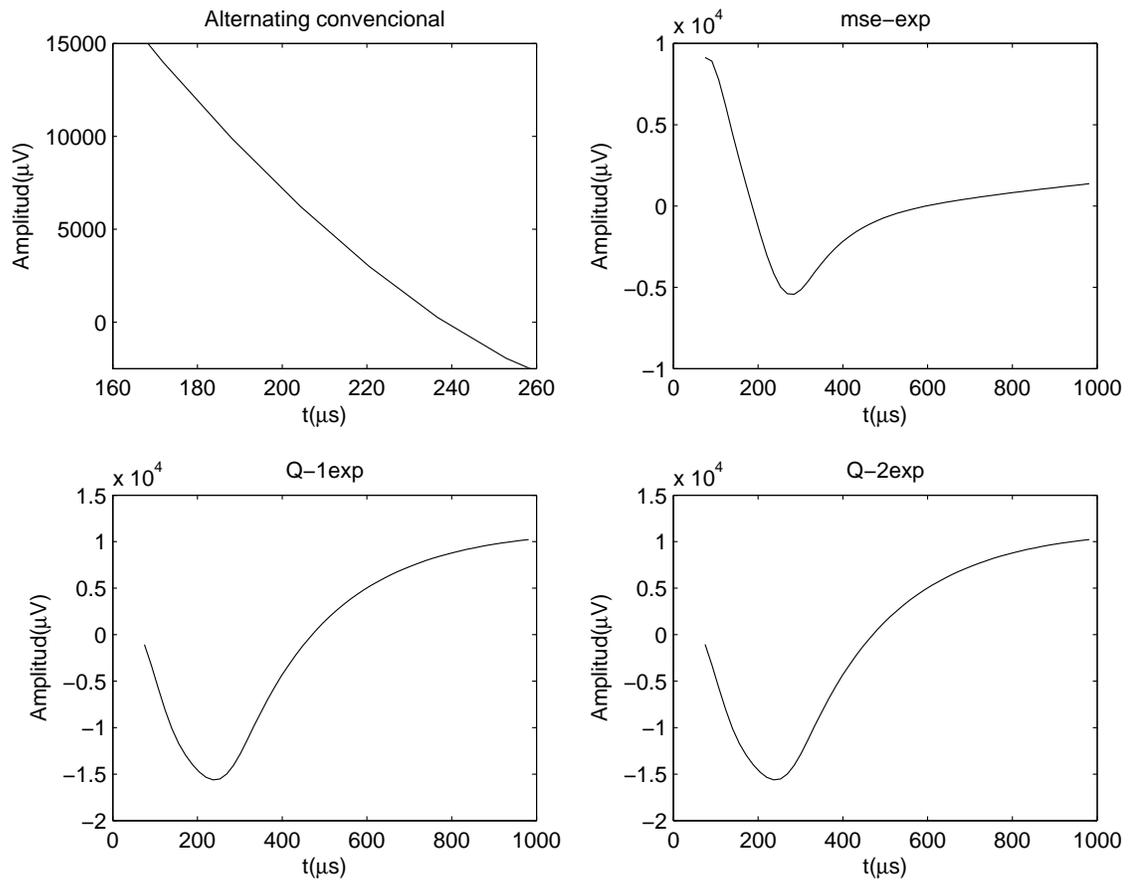


Figura 5.43: Aparición de falsas respuestas ECAP tras ajuste exponencial. Registro original obtenido con estimulación alternante convencional, sin respuesta evocada (alternating convencional, arriba-izquierda). Ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).

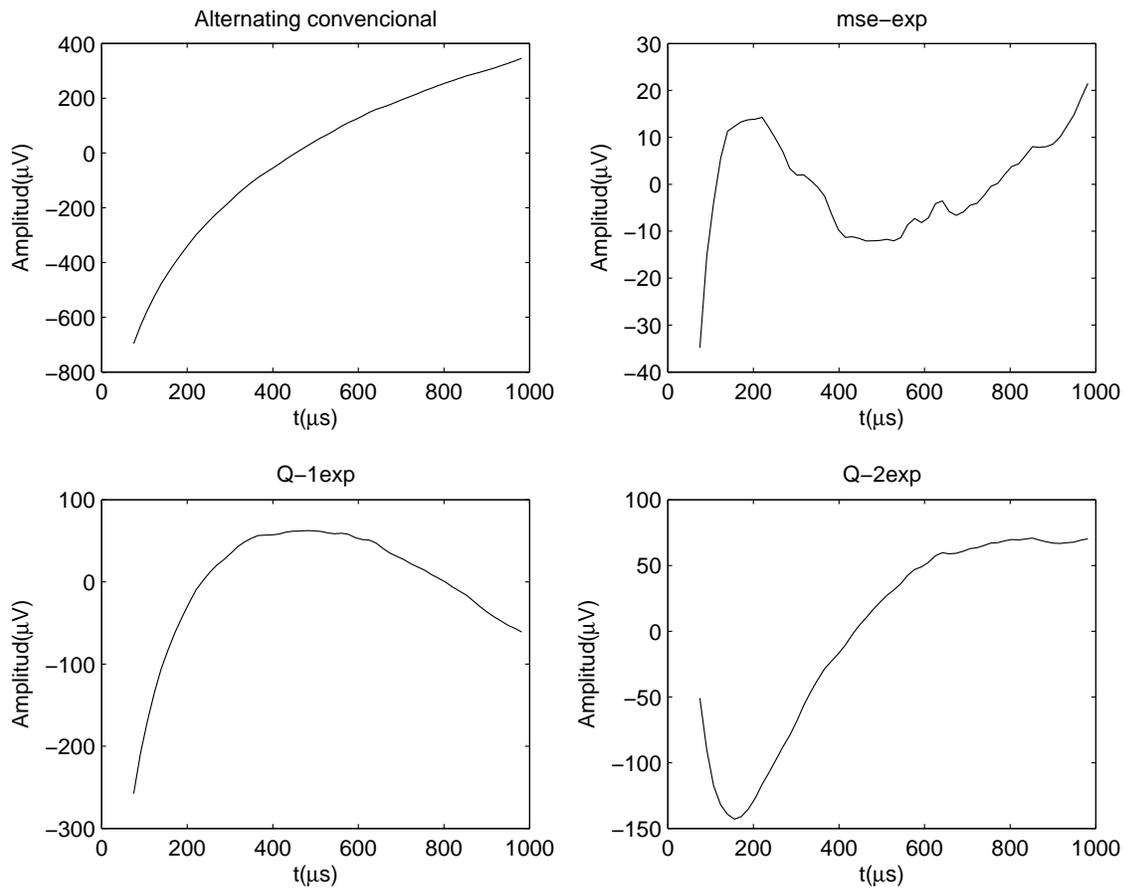


Figura 5.44: Aparición de falsas respuestas ECAP tras ajuste exponencial. Registro original obtenido con estimulación alternante convencional, sin respuesta evocada (alternating convencional, arriba-izquierda). Ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).

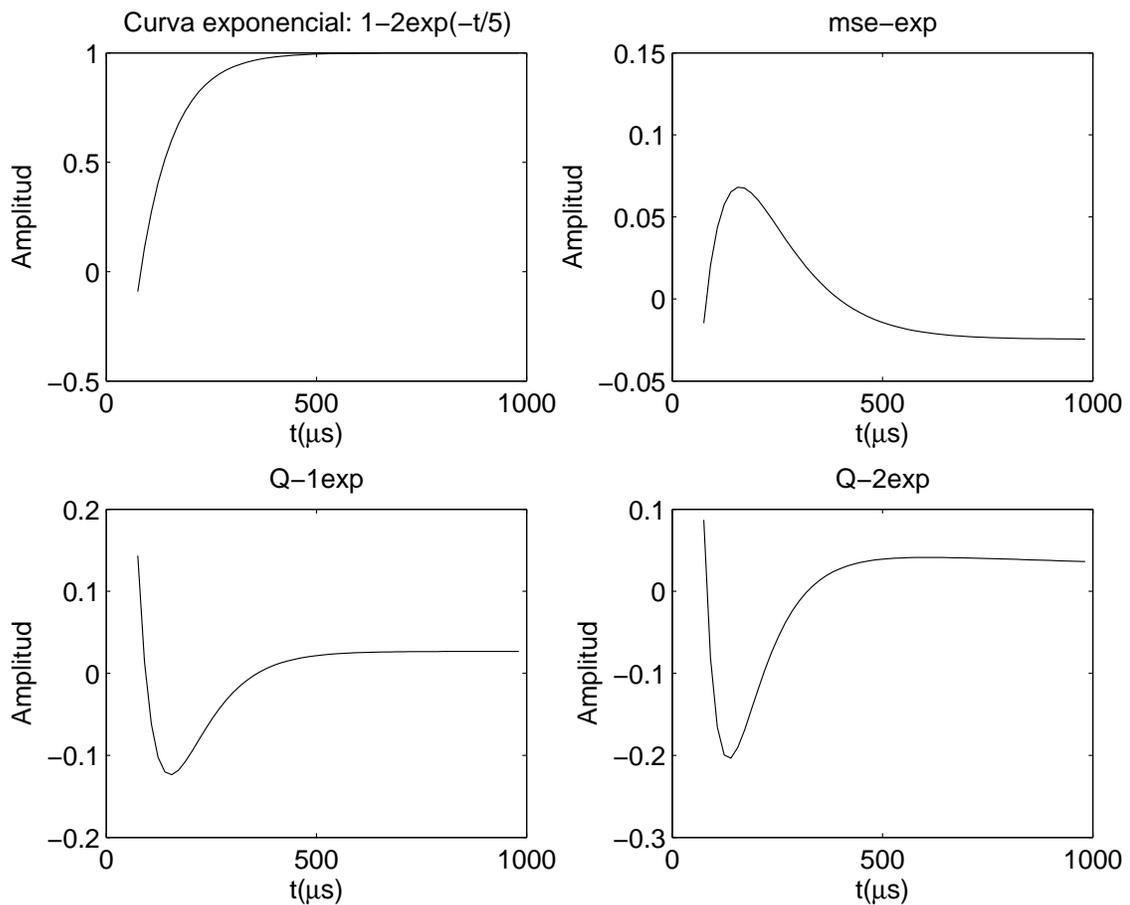


Figura 5.45: Aparición de falsas respuestas ECAP tras aplicar a una función determinista (arriba-izquierda), los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo: ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).

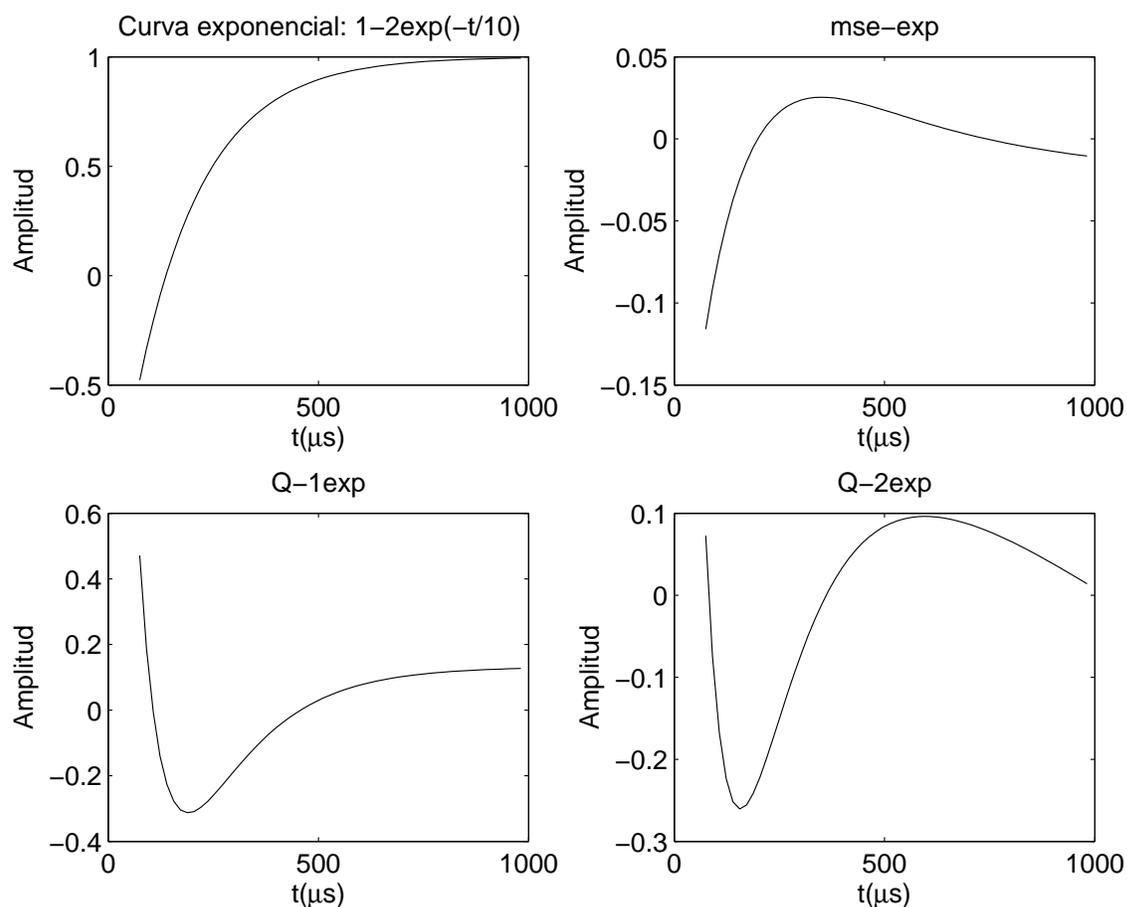


Figura 5.46: Aparición de falsas respuestas ECAP tras aplicar a una función determinista (arriba-izquierda), los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo: ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).

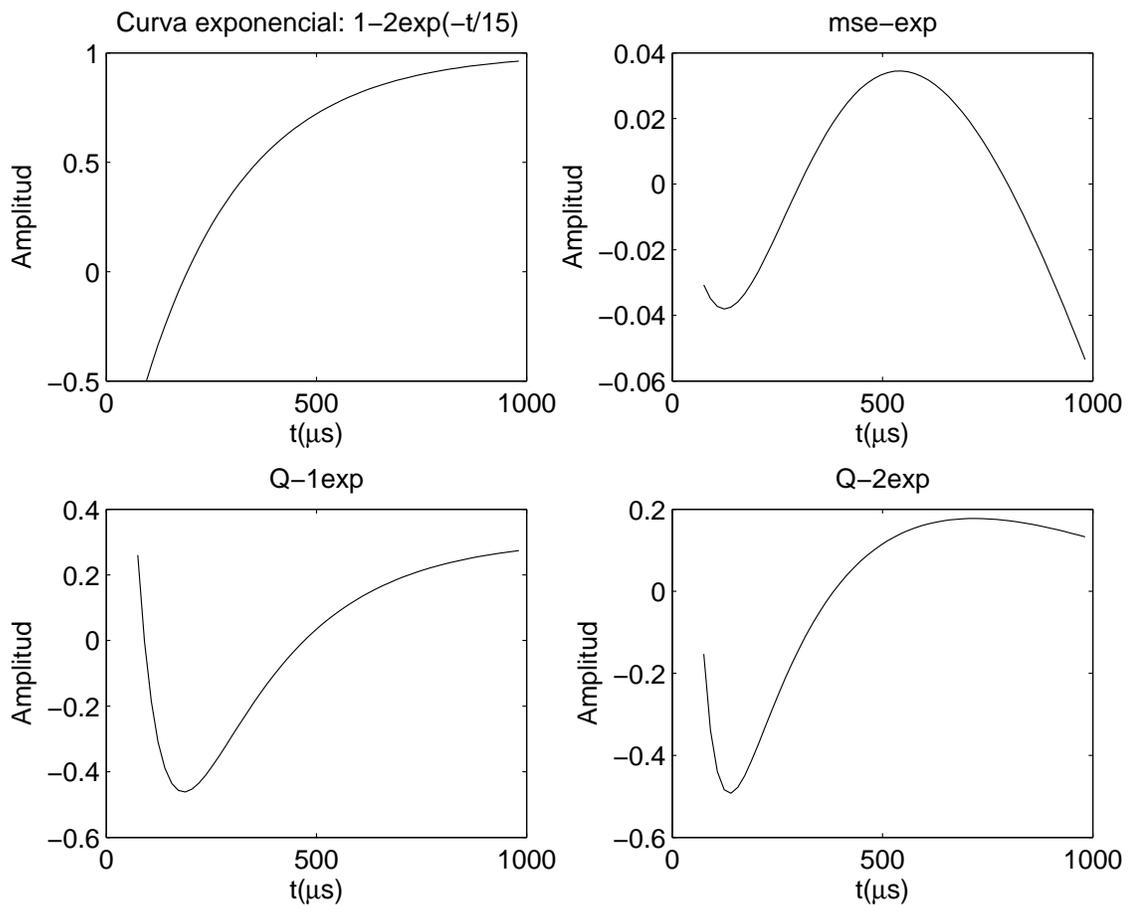


Figura 5.47: Aparición de falsas respuestas ECAP tras aplicar a una función determinista (arriba-izquierda), los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo: ajuste exponencial convencional (mse-exp, arriba-derecha) y ajustes basados en criterio de máxima calidad, con un término (Q-1exp, abajo-izquierda) o dos términos exponenciales (Q-2exp, abajo-derecha).

Análisis sobre el conjunto de registros obtenidos en este trabajo

Se ha realizado un análisis exhaustivo de los 2296 registros adquiridos en modo alternante, con el objetivo de comprobar la fiabilidad de los siguientes métodos desarrollados en este trabajo:

- alternating convencional + mse-exp
- alternating convencional + Q-1exp
- alternating convencional + Q-2exp
- alternating generalizado + mse-exp
- alternating generalizado + Q-1exp
- alternating generalizado + Q-2exp

De los 2296 registros adquiridos en modo alternating, 644 no contienen una clara respuesta de origen fisiológico. Si aplicamos los métodos de ajuste exponencial propuestos sobre este conjunto de 644 registros, aparecerán falsas respuestas ECAP. La tabla 5.5 indica el número de registros sin respuesta evocada analizados, el número total de falsas respuestas ECAP y su porcentaje de aparición, para los métodos de ajuste exponencial desarrollados en este trabajo.

El elevado número de falsas respuestas ECAP que aparecen con los métodos de ajuste exponencial basados en calidad, nos indican que si aplicamos estos métodos sobre registros sin respuesta de origen fisiológico, con una alta probabilidad obtendremos como resultado una falsa respuesta evocada.

La causa de que aparezcan un elevado número de falsas respuestas, tras aplicar los métodos de ajuste exponencial basados en calidad, se debe al hecho de que estas curvas poseen un elevado grado de libertad, como para crear una respuesta evocada, a partir de una señal sin respuesta.

Método	Número de registros sin respuesta evocada	Número total de falsas respuestas ECAP
alternating convencional + mse-exp	644	128 (19.88 %)
alternating convencional + Q-1exp	644	440 (68.32 %)
alternating convencional + Q-2exp	644	476 (73.91 %)
alternating generalizado + mse-exp	644	173 (26.86 %)
alternating generalizado + Q-1exp	644	457 (70.96 %)
alternating generalizado + Q-2exp	644	467 (72.52 %)

Tabla 5.5: Falsas respuestas ECAP con métodos de ajuste exponencial sobre registros en modo alternating. Se indica el método de ajuste exponencial, el número de registros sin respuesta evocada analizados y el número total de falsas respuestas ECAP.

5.6.3. Comparación con estimulación alternante

Curvas de crecimiento

Las figuras 5.48 y 5.49 presentan 2 series de registros ECAP adquiridos en modo crecimiento de amplitud, con estimulación alternante convencional (arriba-izquierda), a los que se les ha aplicado ajuste exponencial convencional con 2 términos exponenciales (mse-exp, arriba-derecha) y ajuste basado en calidad, con curvas de 1 término exponencial (Q-1exp, abajo-izquierda) o 2 términos (Q-2exp, abajo-derecha). En la primera figura se observa como los métodos de ajuste basados en calidad proporcionan una respuesta más plana tras la aparición de la onda P2. En la segunda figura, se aprecia que los registros adquiridos con estimulación alternante convencional, no presentan una onda N1 clara. Sin embargo, tras aplicar los métodos de ajuste exponencial aparecen respuestas con dicha onda (registros adquiridos desde 16.67nC a 30nC).

Las figuras 5.50 y 5.51 presentan también 2 series de registros ECAP en modo crecimiento de amplitud, pero con estimulación alternante generalizada. Cuando aplicamos métodos de ajuste exponencial a registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, al igual que ocurre con estimulación alternante convencional, pueden aparecer falsas o dudosas respuestas ECAP. La figura 5.51 muestra registros con falsas ondas N1 (destacar registros adquiridos con 15nC y 18nC), en ajuste exponencial basado en calidad.

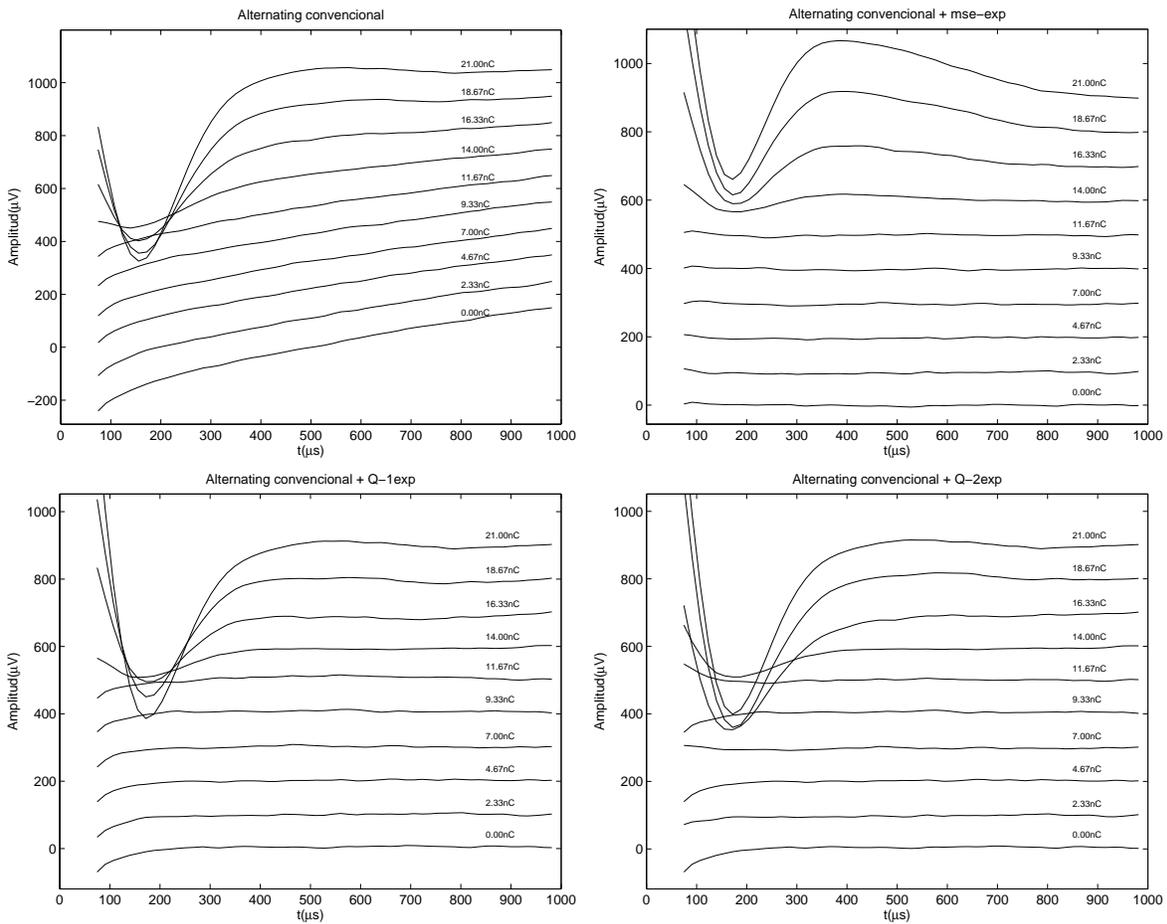


Figura 5.48: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con alternating convencional (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).

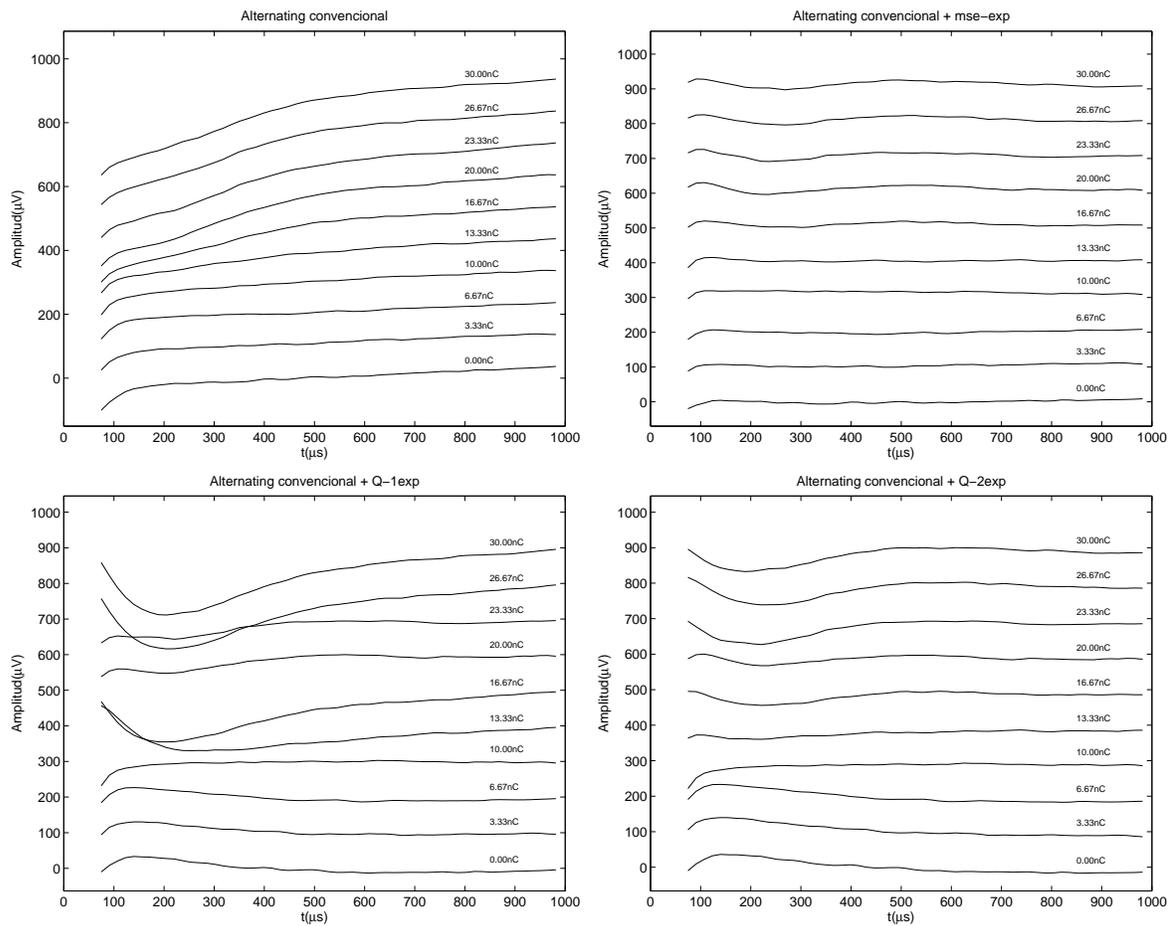


Figura 5.49: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con alternating convencional (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).

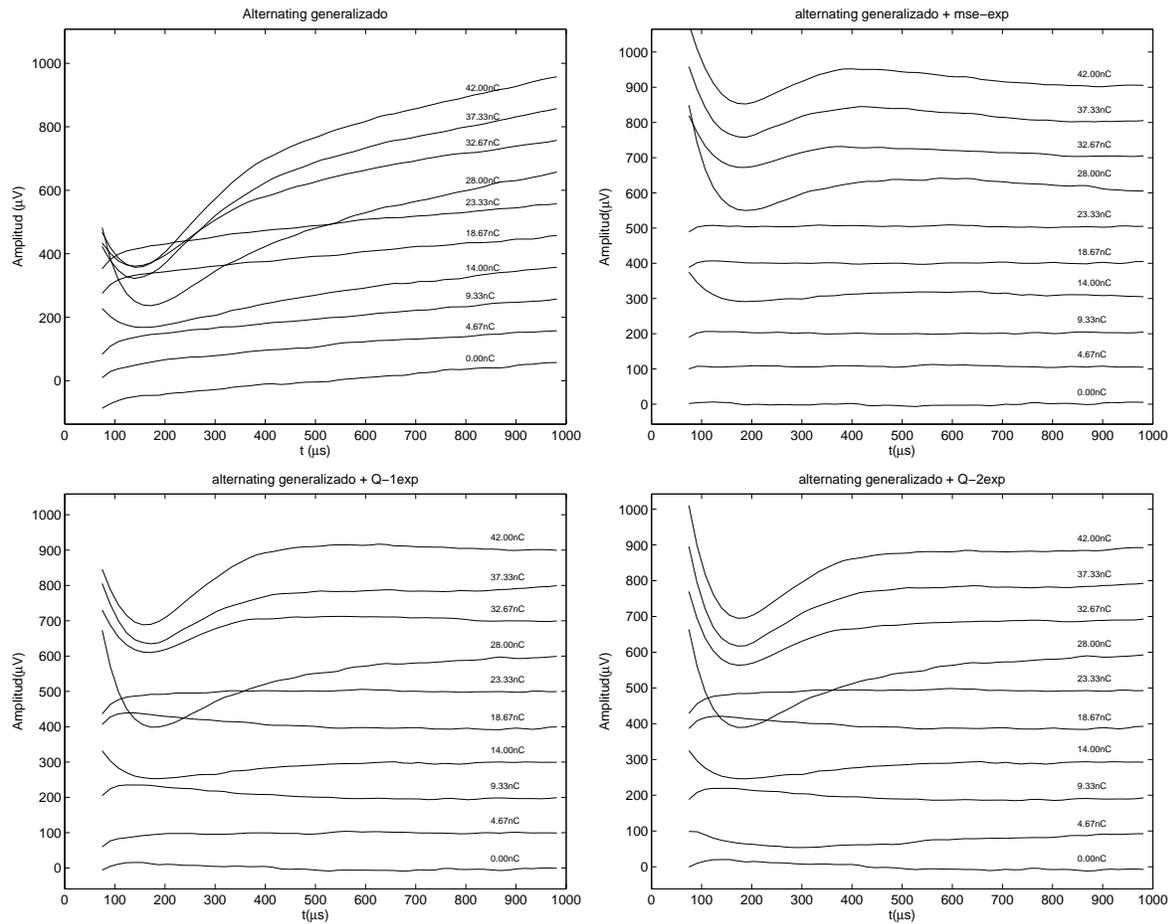


Figura 5.50: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con *alternating generalizado* (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).

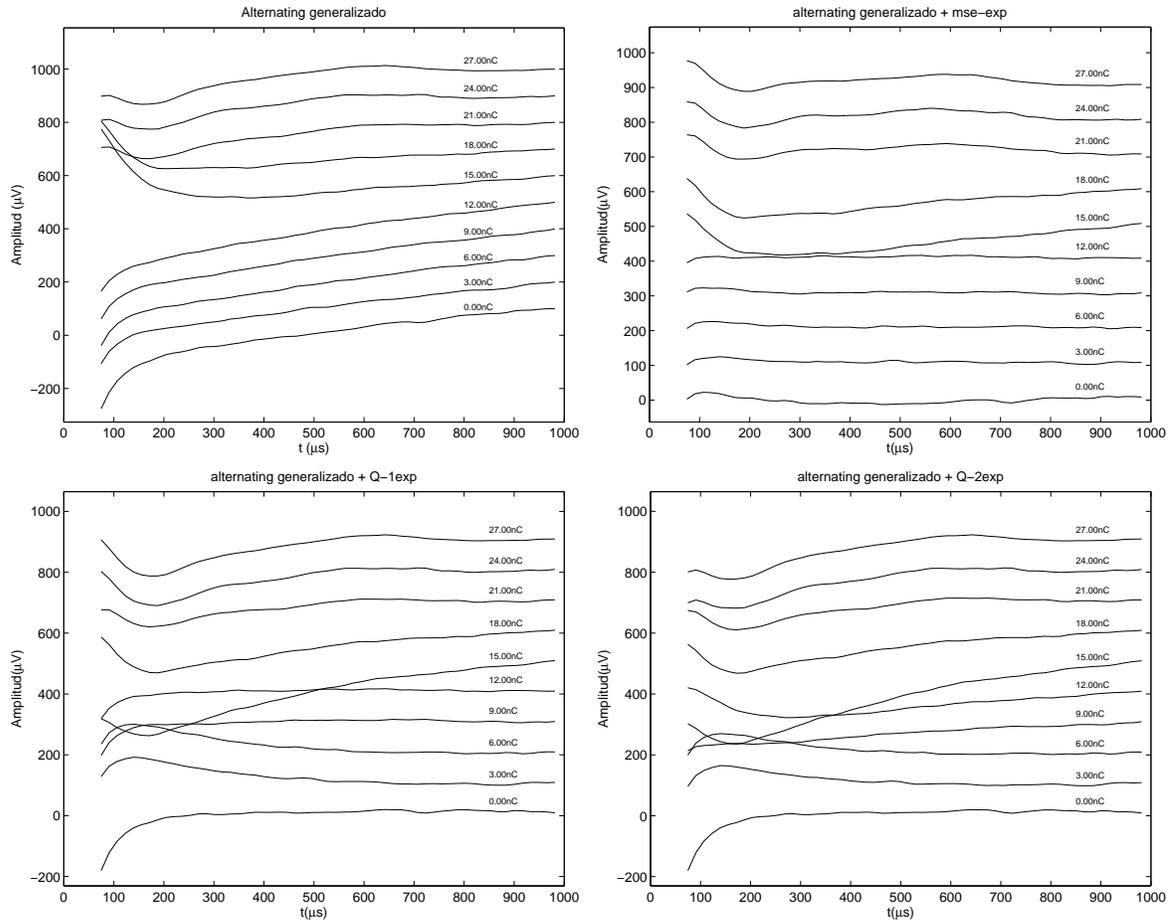


Figura 5.51: Registro ECAP en modo crecimiento de amplitud, adquiridos con *alternating generalizado* (arriba-izquierda), más ajuste exponencial convencional (arriba-derecha) y más ajuste exponencial basado en calidad con 1 término exponencial (abajo-izquierda) o con 2 términos (abajo-derecha).

Evaluación del método

Aunque ha quedado al descubierto la limitada utilidad de los métodos de ajuste exponencial cuando pretendemos reducir el artefacto de estimulación de un registro que no posee una clara respuesta electrofisiológica, lo cierto es que estos métodos pueden ser de gran utilidad para reducir el artefacto en registros ECAP con una clara respuesta. Eliminando los 644 registros de los 2296, podemos comparar los métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo.

La tabla 5.6 compara los distintos métodos propuestos en este trabajo de ajuste expo-

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
alternating convencional	1652	3.61	2.74
alternating convencional + mse-exp	1652	3.29	1.46
alternating convencional + Q-1exp	1652	8.27	1.88
alternating convencional + Q-2exp	1652	8.66	2.00
alternating generalizado	1652	6.75	2.52
alternating generalizado + mse-exp	1652	3.46	1.60
alternating generalizado + Q-1exp	1652	8.15	2.24
alternating generalizado + Q-2exp	1652	8.32	2.03

Tabla 5.6: Comparación de los distintos métodos de ajuste exponencial propuestos en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad.

nencial, con la estimulación alternante convencional y generalizada. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad

A partir de los resultados que se muestran en la tabla 5.5 y 5.6, se puede concluir que:

- La supervisión de un experto es una condición indispensable para poder aplicar los métodos de ajuste exponencial basados en calidad, debido a la gran probabilidad de aparición de falsas respuestas ECAP.
- Los métodos de ajuste exponencial convencionales, basados en mínimo error cuadrático medio, no son buenos métodos para aplicarlos sistemáticamente, ya que en términos medios se produce un empeoramiento de la calidad.
- Los métodos de ajuste exponencial basados en calidad, proporcionan un incremento elevado de la calidad, si se aplican sobre registros adquiridos con estimulación alternante convencional, y un incremento menos elevado, si se aplican sobre registros adquiridos con estimulación alternante generalizada.
- El método de ajuste exponencial con 2 curvas de ajuste proporciona resultados ligeramente mejores que con 1 curva, aunque supone un mayor procesamiento numérico.

5.6.4. Ajuste polinómico

Aunque el ajuste exponencial basado en calidad proporciona un aumento en la calidad del registro resultante, para un porcentaje elevado de registros proporciona falsas respuestas evocadas (tabla 5.5). Incluso una curva de ajuste con un sólo término exponencial tiene la capacidad de generar una falsa respuesta electrofisiológica a partir de un registro libre de respuesta. Por ello, proponemos en este trabajo el uso de curvas de ajuste polinómico. Posteriormente se estudiará la influencia del orden de la curva de ajuste en la mejora de la calidad del registro resultante, y en el porcentaje de aparición de falsas respuestas evocadas.

En este caso, la curva de ajuste polinómico vendrá dada por:

$$p(t) = \sum_{i=0}^N a_i \cdot t^i \quad (5.34)$$

El ajuste polinómico convencional calcula los coeficientes a_i con un criterio de mínimo error cuadrático medio. Para comprobar la efectividad de este método, se ha hecho uso del método de estimación automática de la calidad. La figura 5.52 muestra los aumentos de calidad conseguidos tras aplicar el método de ajuste polinómico, basado en mínimo error cuadrático medio, a 1652 registros adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden del ajuste polinómico se ha variado desde 1 hasta 3. Se puede observar como, en general, no es una buena solución aplicar este método de ajuste de una manera sistemática. Para los 3 casos, alrededor del 50 % de las respuestas empeoran al aplicar el método de ajuste polinómico basado en mínimo error cuadrático medio. Un análisis de t-Student demuestra que la pérdida de calidad es estadísticamente significativa ($p < 0.05$ en los tres casos).

Para superar la baja efectividad del método de ajuste polinómico convencional, proponemos calcular los coeficientes a_i con un criterio de máxima calidad del registro resultante.

Beneficios del ajuste polinómico basado en calidad

Las figuras 5.53 y 5.54 muestran 2 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional, a los que se les ha aplicado un ajuste polinómico basado en máxima calidad, variando el orden desde 1 hasta 3. Se puede apreciar cómo, a medida que aumentamos el orden de la curva de ajuste, la calidad del registro resultante también aumenta, con una identificación de las ondas N1 y P2 más clara y consistente.

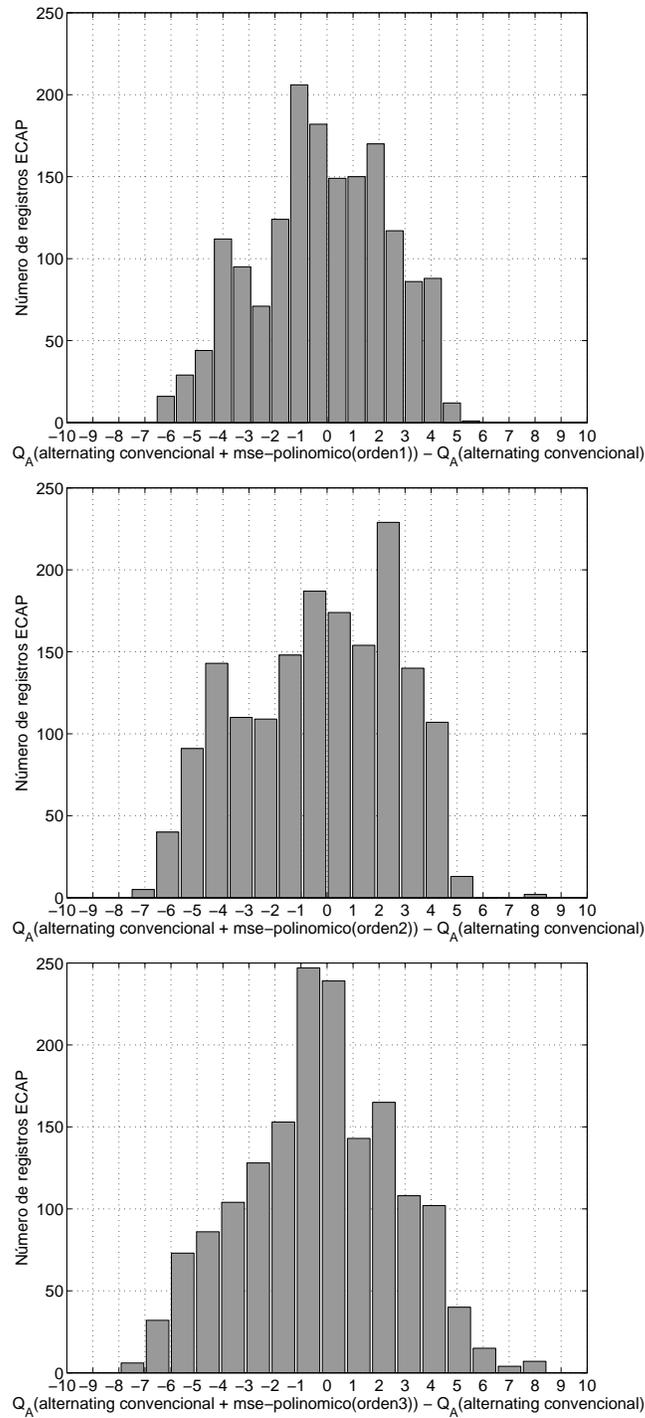


Figura 5.52: Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinómico) a 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

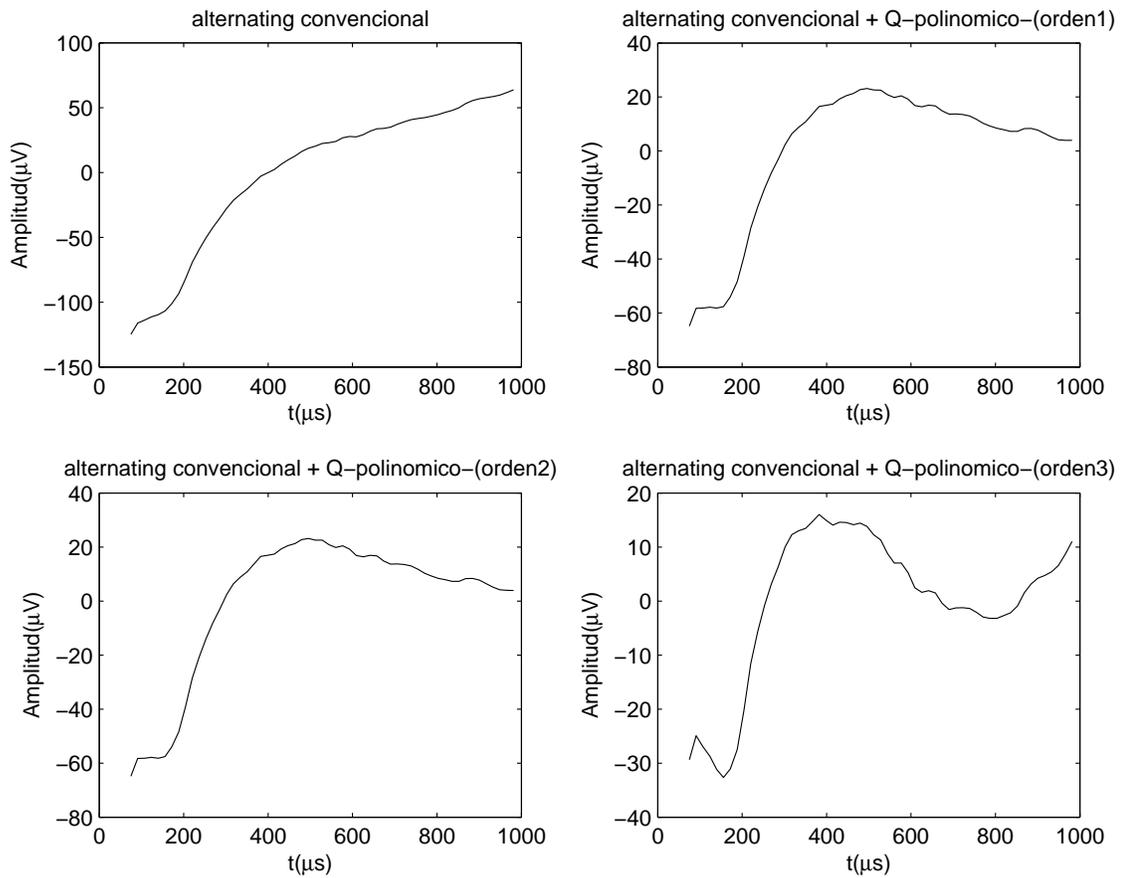


Figura 5.53: Aplicación del método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre registro adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

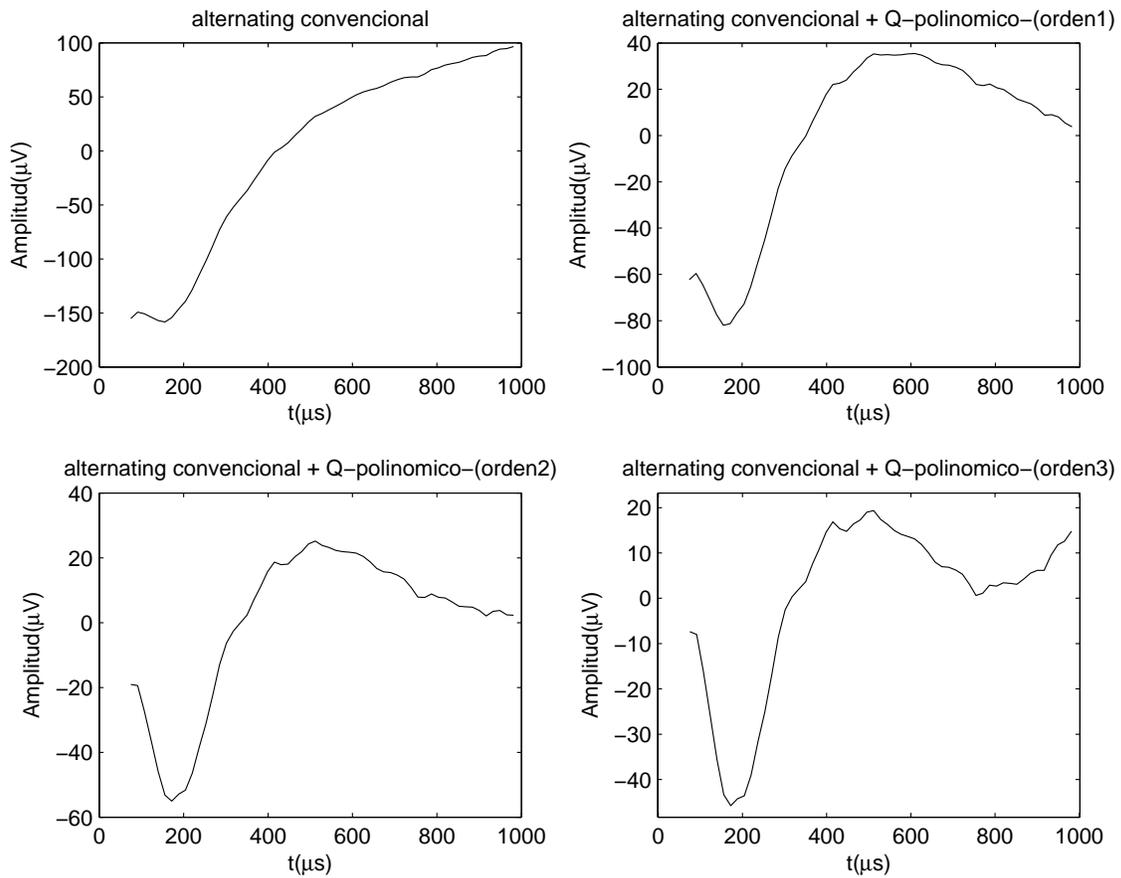


Figura 5.54: Aplicación del método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre registro adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

En la tabla 5.7 se comparan los métodos de ajuste polinómico, aplicados sobre registros adquiridos con estimulación alternante convencional y generalizada. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad.

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
alternating convencional	1652	3.61	2.74
alternating convencional + mse-polinomico(orden 1)	1652	3.40	1.72
alternating convencional + mse-polinomico(orden 2)	1652	3.33	1.73
alternating convencional + mse-polinomico(orden 3)	1652	3.30	2.07
alternating convencional + Q-polinomico(orden 1)	1652	6.08	2.44
alternating convencional + Q-polinomico(orden 2)	1652	7.03	2.04
alternating convencional + Q-polinomico(orden 3)	1652	8.45	2.00
alternating generalizado	1652	6.75	2.52
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 1)	1652	3.68	1.69
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 2)	1652	3.38	1.46
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 3)	1652	3.43	1.88
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 1)	1652	7.51	2.34
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 2)	1652	8.37	1.95
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 3)	1652	9.44	1.59

Tabla 5.7: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación basados en ajuste polinómico. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad.

Inconvenientes del ajuste polinómico

A pesar del incremento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, al igual que ocurría con el ajuste exponencial, la aparición de falsas respuestas evocadas es un hecho no deseado. En las figuras 5.55 y 5.56 se muestran 2 registros en los que, tras variar el ajuste polinómico basado en calidad desde 1 hasta 3, se aprecia la aparición de falsas respuestas.

El método de ajuste polinómico basado en calidad se ha aplicado sobre los 644 registros adquiridos en modo alternante, que no presentan una clara respuesta electrofisiológica, para

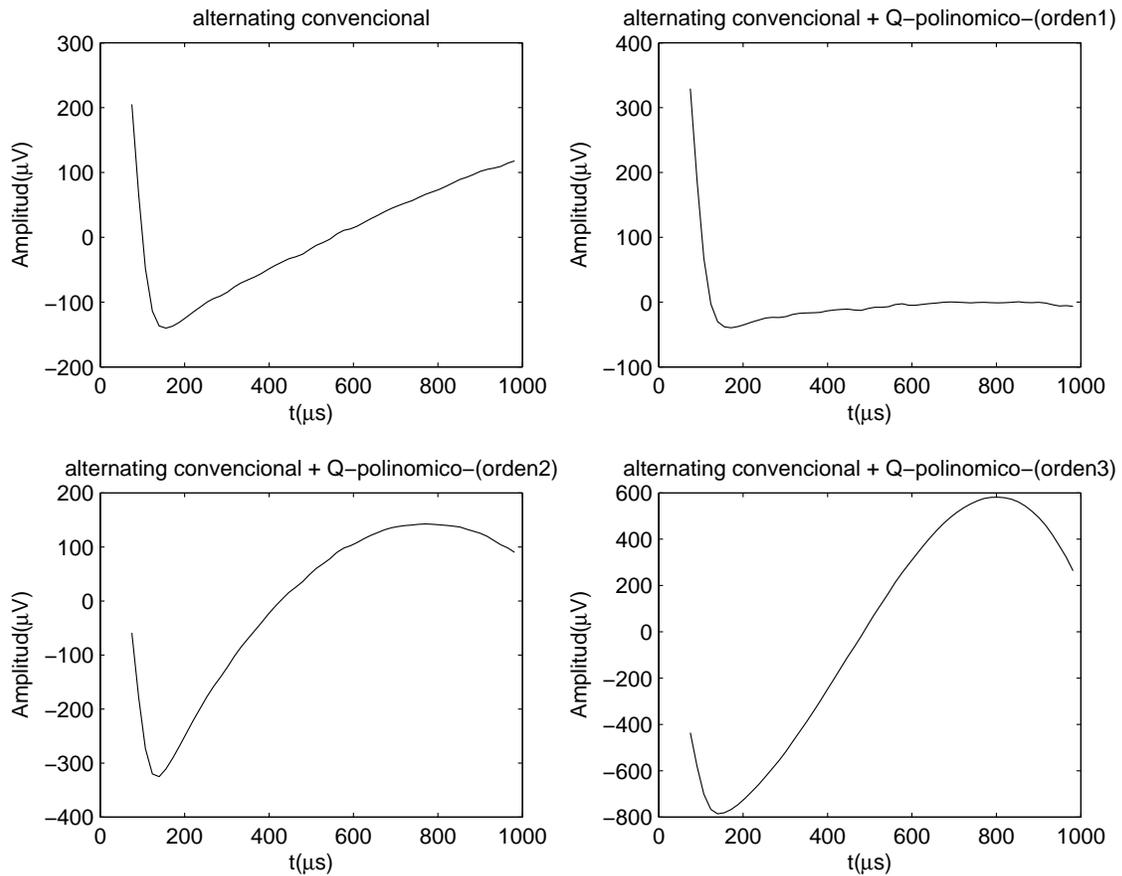


Figura 5.55: Aparición de falsas respuestas evocadas, tras aplicar el método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre un registro sin respuesta electrofisiológica, adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

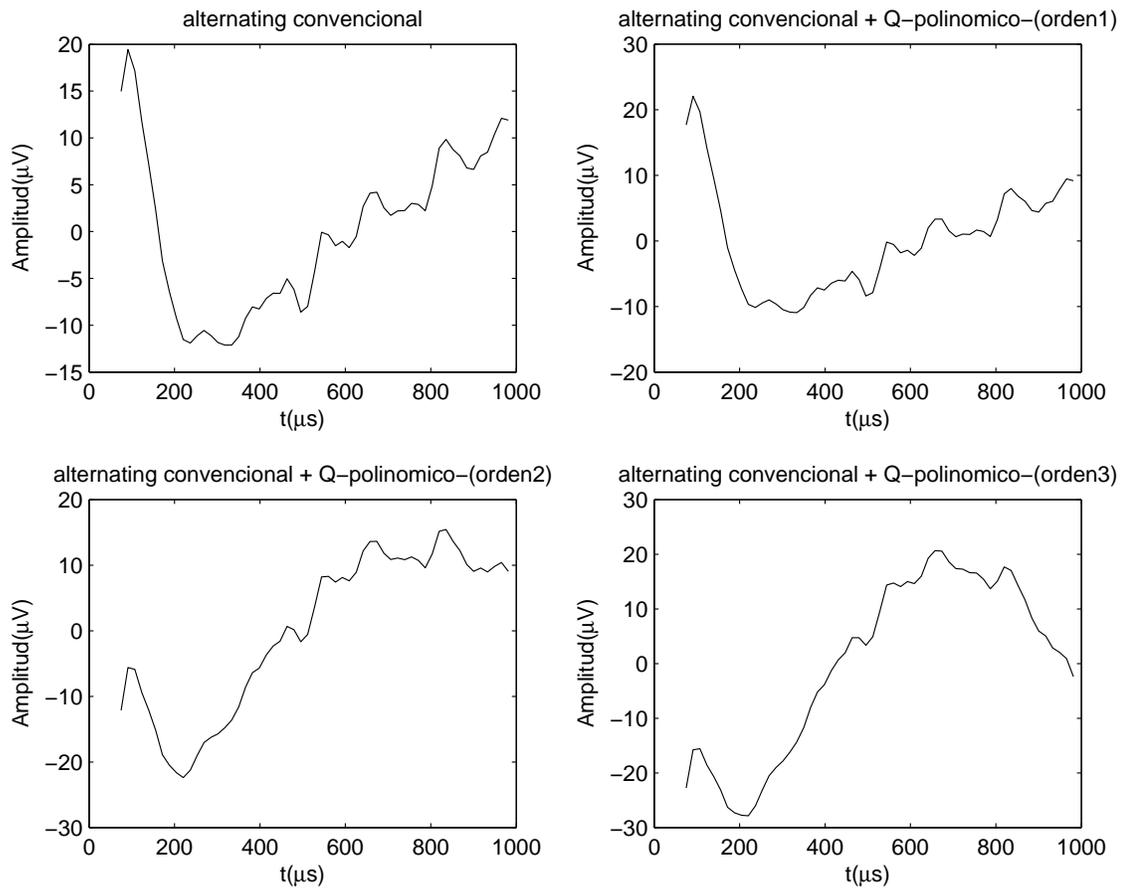


Figura 5.56: Aparición de falsas respuestas evocadas, tras aplicar el método de ajuste polinómico basado en calidad, sobre un registro sin respuesta electrofisiológica, adquirido con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

Método	Número de registros sin respuesta evocada	Número total de falsas respuestas ECAP
alternating convencional + mse-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating convencional + mse-polinomico(orden 2)	644	38 (5.90 %)
alternating convencional + mse-polinomico(orden 3)	644	61 (9.47 %)
alternating convencional + Q-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating convencional + Q-polinomico(orden 2)	644	173 (26.86 %)
alternating convencional + Q-polinomico(orden 3)	644	353 (54.81 %)
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 2)	644	58 (9.00 %)
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 3)	644	77 (11.95 %)
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 2)	644	344 (53.41 %)
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 3)	644	383 (59.47 %)

Tabla 5.8: Falsas respuestas ECAP con métodos de ajuste polinómico sobre registros en modo alternating. Se indica el método de ajuste polinómico, el número de registros sin respuesta evocada analizados y el número total de falsas respuestas ECAP.

conocer el porcentaje de aparición de falsas respuestas. La tabla 5.8 muestra estos valores.

A partir de los resultados que se muestran en la tabla 5.7 y en la tabla 5.8, se puede concluir:

- Los métodos con curvas de ajuste polinómicas basadas en un criterio de mínimo error cuadrático medio no proporcionan, en general, buenos resultados.
- Como cabría esperar, a medida que aumenta el orden de la curva de ajuste polinómica basada en calidad, aunque también se incrementa la calidad del registro resultante, se produce un número mayor de falsas respuestas evocadas.
- Se puede apreciar que las curvas de ajuste polinómico de orden 1 no producen falsas respuestas evocadas, y sí un incremento en la calidad. Por lo tanto, aplicar sistemáticamente ajuste polinómico de orden 1, para adquirir registros en modo crecimiento de amplitud o en modo recuperación, proporciona una mejora en la calidad, sin el inconveniente de la aparición de falsas respuestas evocadas.

5.7. Discusión

En esta sección se analizan los principales resultados obtenidos tras la comparación realizada en la sección anterior, de los métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo.

5.7.1. Selección del método óptimo de reducción de artefacto

Con el objetivo de reducir el artefacto de estimulación del potencial de acción compuesto, se han desarrollado una serie de métodos, unos ya utilizados de manera convencional en el registros del potencial de acción compuesto, y otros propuestos en este trabajo.

La eficacia en la reducción del artefacto de los distintos métodos, se ha comparado haciendo uso del método automático para la estimación de la calidad de registros ECAP, también desarrollado en este trabajo (capítulo 4). En la tabla 5.9 se muestra, a modo de resumen, la eficacia en la reducción del artefacto de estimulación de los distintos métodos analizados. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad.

En el apéndice A se realiza una comparación más detallada de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación implementados en este trabajo.

A partir de los resultados mostrados en la tabla 5.9, podemos destacar:

- El método de estimulación alternante convencional proporciona registros de mayor calidad que los métodos de estimulación a_k y k_a .
- El método de estimulación alternante generalizada propuesto en este trabajo proporciona una mayor reducción del artefacto de estimulación que el método de estimulación alternante convencional.
- El método alternating-0nC-generalizado proporciona resultados superiores a alternating generalizado, pero presenta el inconveniente de requerir la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación.
- El método masker-probe convencional no proporciona una mejora considerable en la calidad de los registros ECAP respecto alternating convencional. Además, debe con-

Método	N=1652		N=1380		N=158		N=34	
	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}
ak	1.62	2.14	0.86	1.69	1.50	2.21	2.77	2.76
ka	1.40	2.16	0.69	1.53	1.49	2.29	2.42	2.85
alternating convencional	3.61	2.74	1.61	2.50	3.10	3.04	5.28	3.05
alternating generalizado	6.75	2.52	3.67	3.39	5.87	3.24	7.43	2.26
alternating convencional + 0nC convencional	-	-	2.82	3.06	-	-	-	-
alternating convencional + 0nC generalizado	-	-	3.38	3.15	-	-	-	-
alternating generalizado + 0nC generalizado	-	-	2.78	2.86	-	-	-	-
alternating-0nC-generalizado	-	-	5.37	3.21	-	-	-	-
masker-probe convencional	-	-	-	-	3.69	3.29	-	-
masker-probe generalizadoA	-	-	-	-	6.95	2.70	-	-
masker probe generalizadoB	-	-	-	-	8.26	2.16	-	-
triphasic	-	-	-	-	-	-	5.83	3.13
alternating convencional + mse-exp	3.29	1.46	1.96	1.96	2.83	1.61	3.29	1.20
alternating convencional + Q-1exp	8.27	1.88	5.57	3.17	7.70	2.48	8.87	1.58
alternating convencional + Q-2exp	8.66	2.00	6.62	3.19	8.12	2.56	8.98	1.67
alternating generalizado + mse-exp	3.46	1.60	2.24	1.98	3.23	1.77	3.71	1.71
alternating generalizado + Q-1exp	8.15	2.24	5.75	3.32	7.61	2.68	8.32	2.24
alternating generalizado + Q-2exp	8.32	2.03	5.96	3.21	7.81	2.55	8.55	2.07
alternating convencional + mse-polinomico(orden 1)	3.40	1.72	1.80	1.88	2.81	1.93	3.95	1.92
alternating convencional + mse-polinomico(orden 2)	3.33	1.73	1.74	1.93	2.97	1.90	4.06	2.03
alternating convencional + mse-polinomico(orden 3)	3.30	2.07	1.60	1.88	2.92	2.14	3.43	1.58
alternating convencional + Q-polinomico(orden 1)	6.08	2.44	3.78	2.56	5.26	2.84	6.77	2.56
alternating convencional + Q-polinomico(orden 2)	7.03	2.04	5.62	2.14	6.87	2.20	7.62	2.14
alternating convencional + Q-polinomico(orden 3)	8.45	2.00	6.69	2.42	8.09	2.24	8.80	1.80
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 1)	3.68	1.69	2.19	2.08	3.06	1.79	4.08	1.44
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 2)	3.38	1.46	2.22	2.02	3.22	1.64	3.91	1.43
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 3)	3.43	1.88	2.34	2.16	3.26	1.89	3.60	1.79
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 1)	7.51	2.34	4.76	3.20	6.56	3.10	7.66	2.14
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 2)	8.37	1.95	6.68	2.61	8.10	2.11	8.20	1.94
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 3)	9.44	1.59	7.87	2.55	9.18	1.89	9.48	1.45

Tabla 5.9: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A) y desviación estándar (σ_{Q_A}) proporcionadas por el método automático de estimación de la calidad (en unidades de calidad, rango 0-10).

siderarse que adquirir el registro ECAP en modo masker-probe convencional requiere 1.5 veces más tiempo que adquirir el registro en modo alternating convencional.

- Los métodos masker-probe generalizados proporcionan una mejora respecto al método alternating convencional y generalizado, aunque presentan el inconveniente de que no pueden ser utilizados para adquirir series de registros en modo de recuperación. Además, con el sistema de registro del potencial de acción compuesto usado, tampoco pueden ser utilizados para adquirir registros en modo crecimiento de la amplitud.
- Aunque habría que disponer de más registros para obtener conclusiones significativas respecto a la estimulación con pulsos trifásicos, los resultados preliminares muestran un ligero incremento de la calidad de la estimulación trifásica respecto a alternating convencional y un empeoramiento respecto a alternating generalizado.
- Los métodos basados en curvas de ajuste sobre el artefacto de estimulación, presentan el inconveniente de que producen falsas respuestas evocadas. La tabla 5.10 muestra el porcentaje de aparición de estas falsas respuestas electrofisiológicas, para los métodos de ajuste exponencial y polinómico desarrollados en este trabajo. Se puede apreciar como, a medida que la curva de ajuste presenta más grados de libertad, proporciona un mayor incremento en la calidad (ver tabla 5.9), a cambio de aumentar el porcentaje de aparición de falsas respuestas evocadas. Los únicos métodos basados en curvas de ajuste que no producen falsas respuestas evocadas, son los métodos de ajuste polinómico de orden 1.
- Tanto el método de ajuste exponencial convencional como el método polinómico convencional, basados ambos en minimizar el error cuadrático medio, no presentan en general un buen comportamiento.
- Los métodos de ajuste exponencial basados en calidad con 1 o 2 términos exponenciales presentan comportamientos similares. De este modo, el cálculo de los 5 parámetros que intervienen en la curva de 2 exponenciales se puede reducir al cálculo de los 3 parámetros de la curva de 1 exponencial, sin perder calidad del registro resultante.
- El método de ajuste polinómico basado en calidad de orden 1 aplicado sobre registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, aunque sólo proporciona una ligera mejora promedio respecto a emplear exclusivamente alternating generalizado, presenta la ventaja de no producir falsas respuestas evocadas.

Método	Número de registros sin respuesta evocada	Número total de falsas respuestas ECAP
alternating convencional + mse-exp	644	128 (19.88 %)
alternating convencional + Q-1exp	644	440 (68.32 %)
alternating convencional + Q-2exp	644	476 (73.91 %)
alternating generalizado + mse-exp	644	173 (26.86 %)
alternating generalizado + Q-1exp	644	457 (70.96 %)
alternating generalizado + Q-2exp	644	467 (72.52 %)
alternating convencional + mse-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating convencional + mse-polinomico(orden 2)	644	38 (5.90 %)
alternating convencional + mse-polinomico(orden 3)	644	61 (9.47 %)
alternating convencional + Q-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating convencional + Q-polinomico(orden 2)	644	173 (26.86 %)
alternating convencional + Q-polinomico(orden 3)	644	353 (54.81 %)
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 2)	644	58 (9.00 %)
alternating generalizado + mse-polinomico(orden 3)	644	77 (11.95 %)
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 1)	644	0 (0 %)
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 2)	644	344 (53.41 %)
alternating generalizado + Q-polinomico(orden 3)	644	383 (59.47 %)

Tabla 5.10: *Falsas respuestas ECAP con métodos de ajuste exponencial y polinómico desarrollados en este trabajo. Se indica el método de ajuste exponencial, el número de registros sin respuesta evocada analizados y el número total de falsas respuestas ECAP.*

Por lo tanto, según lo expuesto anteriormente, consideramos que el mejor método de reducción del artefacto de estimulación, a utilizar en el registro del potencial de acción compuesto con fines clínicos, es el método de estimulación alternante generalizada más ajuste polinómico basado en calidad de orden 1 (alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 1)), por los siguientes motivos:

1. Aunque el método alternating-0nC-generalizado, presenta una mejora promedio mayor, es condición indispensable disponer del registro obtenido con nivel nulo de estimulación para poder aplicar este método.

2. A pesar de que los métodos masker-probe generalizados, presentan un incremento de calidad mayor (sobre todo el método masker-probe generalizadoB), tienen el inconveniente de que no se puede utilizar para obtener las curvas de recuperación. Además, con el software de adquisición del potencial de acción compuesto utilizado, no disponemos de los registros necesarios para adquirir las curvas de crecimiento de amplitud con estos métodos.
3. Aunque los métodos de ajuste exponencial y polinómicos de orden mayor a la unidad, basados en calidad, proporcionan un incremento mayor de calidad, hay que considerar que si aplicamos estos métodos a registros sin respuesta o con escasa respuesta fisiológica, obtendremos con una elevada probabilidad, una falsa respuesta ECAP como resultado (ver tabla 5.10). Como veremos más adelante, la aplicación clínica de los potenciales ECAP, recae en la utilización de series de registros adquiridos en modo crecimiento de amplitud y de recuperación. Los primeros registros de estas series no suelen presentar respuesta fisiológica (debido a un nivel muy bajo de estimulación o a un intervalo entre pulsos excesivamente pequeño). Aplicar estos métodos de ajuste basados en calidad sobre estos registros es poco recomendable, ya que aparecerían falsas respuestas en las series de registros, contaminando la aplicabilidad de estos potenciales.
4. Este método puede ser aplicado para adquirir las series de registros tanto en modo crecimiento de amplitud, como en modo de recuperación.
5. Este es método empleado en los siguientes capítulos, donde se analizarán aplicaciones del potencial de acción compuesto.

Parte IV

APLICACIONES DEL POTENCIAL DE ACCIÓN COMPUESTO

Capítulo 6

Estimación del período refractario

6.1. Introducción

En este capítulo realizaremos una estimación del período refractario de las neuronas que intervienen en la generación del potencial de acción compuesto y analizaremos los principales factores que influyen en dicho período de refracción. Para ello, utilizaremos las curvas de recuperación, adquiridas durante las diferentes sesiones de adquisición del potencial de acción compuesto.

Cuando una neurona se despolariza al transmitir un impulso nervioso necesita un tiempo para repolarizarse y estar preparada para un nuevo disparo. Este tiempo se conoce como período refractario.

Para estudiar el período refractario de las neuronas involucradas en el proceso de generación del potencial de acción compuesto se han adquirido respuestas utilizando estímulos masker-probe. En este modo de estimulación, la respuesta evocada se obtiene presentando un estímulo consistente en dos pulsos bifásicos separados un intervalo de tiempo (Inter Pulse Interval - IPI). El IPI es la diferencia de tiempo entre el primer pulso (“masker”) y el segundo pulso (“probe”). La respuesta evocada se mide tras la presentación del segundo pulso. Así, si el intervalo entre pulsos es inferior al valor mínimo de los períodos de refracción de las neuronas involucradas en la generación del potencial, la amplitud de la respuesta es nula, ya que ninguna neurona es capaz de transmitir el pulso “probe”, tras haber sido despolarizada por el primer pulso o pulso de enmascaramiento. Si el IPI es ligeramente superior al valor mínimo de los períodos de refracción, sólo las neuronas más rápidas serán capaces de res-

ponder y la amplitud de la respuesta evocada será pequeña. Conforme aumenta el valor del IPI, más neuronas son capaces de responder al segundo pulso, y la amplitud de la respuesta aumentará. Se puede encontrar una saturación en la amplitud para un valor de IPI superior al período de refracción máximo de la población de neuronas, ya que en este caso todas las neuronas responderán al pulso “probe”.

6.2. Modelado matemático de las curvas de recuperación

Las curvas de recuperación muestran la amplitud del potencial evocado respecto al intervalo de tiempo entre el pulso “masker” y el pulso “probe” (IPI). La figura 6.1 muestra el aspecto típico de las curvas de recuperación, en los registros del potencial de acción compuesto. Se puede observar el siguiente comportamiento:

- Amplitud nula para intervalo entre pulsos pequeño. Bajo estas condiciones, el pulso “masker” enmascara la respuesta del pulso “probe” (todas las neuronas permanecen en período de refracción).
- Una zona de crecimiento de la amplitud aproximadamente lineal. Conforme aumenta el intervalo entre pulsos, mayor es el número de neuronas que son capaces de responder al pulso “probe”.
- Una zona de saturación para intervalos entre pulsos grandes. A partir de un determinado intervalo entre pulsos, el pulso “masker” no enmascara la respuesta evocada por el pulso “probe” (todas las neuronas han salido de su período de refracción).

Podemos definir la función $S(t)$ que represente el comportamiento de las curvas de recuperación. Dicha función presenta el siguiente comportamiento de tipo media sigmoide:

$$S(t) = \begin{cases} \frac{2A}{1+\exp\left(\frac{-(t-T_0)}{a}\right)} - A & \text{si } t \geq T_0 \\ 0 & \text{si } t < T_0 \end{cases} \quad (6.1)$$

donde A representa la amplitud máxima de la función $S(t)$, T_0 el máximo valor de tiempo que hace nulo la función y a da cuenta de la pendiente de la zona de crecimiento. Cuanto más pequeño sea el valor de a , mayor pendiente tendrá $S(t)$. Los parámetros que definen la

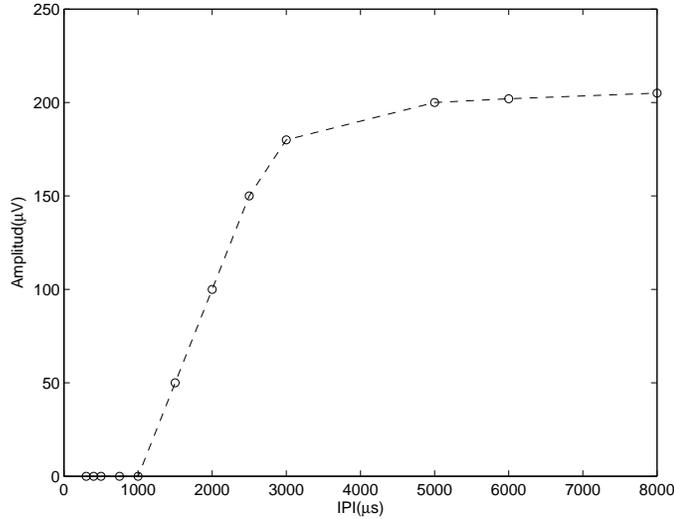


Figura 6.1: Aspecto típico de las curvas de recuperación.

función $S(t)$ que mejor se ajusta a la curva de recuperación, son calculados con un criterio de mínimo error cuadrático medio.

Si normalizamos la función $S(t)$, como:

$$\hat{S}(t) = \frac{S(t)}{\lim_{t \rightarrow \infty} S(t)} \quad (6.2)$$

la función $\hat{S}(t)$ puede ser considerada como la función densidad de probabilidad acumulativa (cumulative density function, cdf) de períodos refractarios, para la población de neuronas que intervienen en la generación del potencial de acción compuesto. Así, $\hat{S}(t_0)$ indica el porcentaje de neuronas que habrán respondido al pulso “probe” con un IPI= t_0 .

Para estudiar el período refractario de las neuronas involucradas en la generación del potencial de acción compuesto, se han definido los siguientes parámetros (ver figura 6.2):

- T : valor mínimo de IPI necesario para registrar una respuesta evocada.
- A : valor máximo de $S(t)$.
- T_0 : mayor valor de IPI que hace nulo la función $S(t)$. Se corresponde con el mínimo intervalo entre pulsos a partir del cual, comenzamos a tener una respuesta biológica. Puede considerarse como el período de refracción de la neurona más rápida.

- T_{50} : valor de IPI que provoca que el 50 % de las neuronas permanezcan en refracción.
- T_{90} : valor de IPI que provoca que el 10 % de las neuronas permanezcan en refracción.
- $T_{90} - T_0$: la diferencia entre estos dos parámetros proporciona una idea de la distribución de períodos de refracción de la población de neuronas. Si la diferencia es pequeña, la mayoría de la neuronas presentan períodos de refracción similares. En cambio, si esta diferencia es elevada, existirá una gran dispersión de los períodos de refracción.

En el anexo B se muestran las curvas de recuperación junto con la función $S(t)$ para cada uno de los 35 pacientes que presentan al menos 2 electrodos con respuesta evocada en modo de recuperación. Se indica el índice del electrodo estimulador (“s”) y del receptor (“m”). Analizando las distintas curvas, se puede apreciar que:

- Para un mismo paciente y electrodo, hasta que el intervalo entre pulsos no supera un determinado umbral (T_0), todas las neuronas permanecen en estado de refracción.
- Existen casos donde todas las neuronas que intervienen en la generación del potencial, presentan períodos de refracción similares, y otros casos, donde existe una gran dispersión de valores.
- Existen pacientes en los que las curvas aparecen muy compactadas (pacientes 12, 31, 40 o 53), y pacientes para los que se observan muy dispersas (pacientes 8, 10, 38 o 43).
- En la mayoría de los casos, se produce la saturación de la amplitud de la respuesta evocada.

En la tabla 6.1 se muestran los valores mínimo, máximo y medio, y la desviación estándar de los parámetros considerados de las curvas de recuperación (A , T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90} - T_0$). Para los registros analizados en este trabajo obtenemos un valor medio de T_0 y T_{50} de $812.3 \mu s$ y $1539.4 \mu s$ (denominados ocasionalmente en la bibliografía período de refracción absoluto y tiempo medio de recuperación, respectivamente).

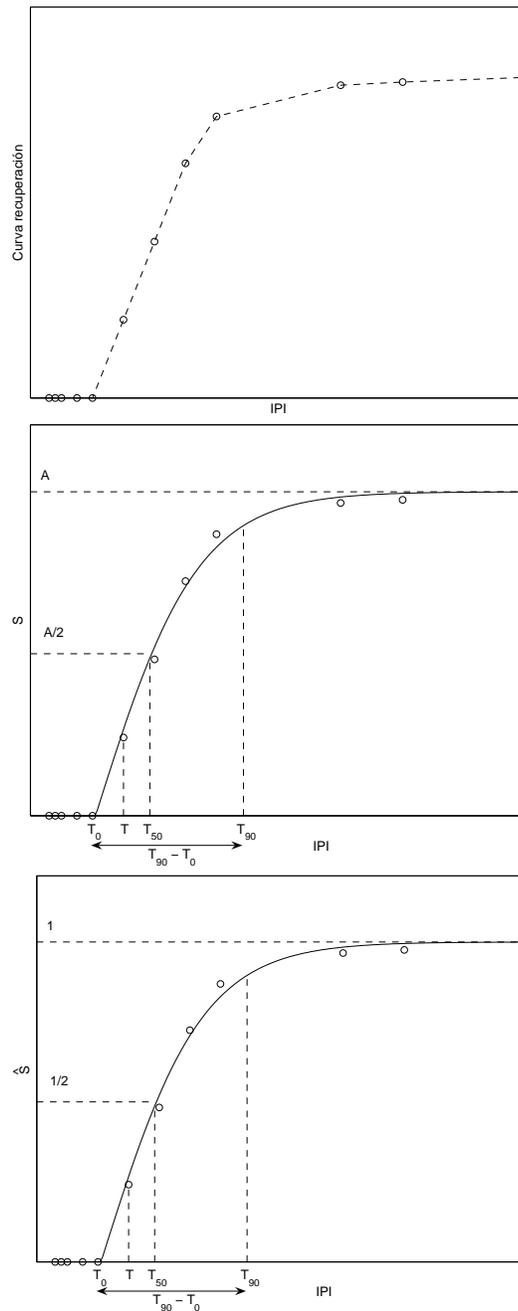


Figura 6.2: Aspecto típico de las curvas de recuperación (arriba). Se indican los parámetros considerados de la función S (medio) (y función S normalizada, \hat{S} , abajo) que mejor se ajusta a la curva.

Variables	media	desv típ	min	max
A (μV)	239.2	174.8	37.1	904.6
T (μs)	1237	745.5	500	6000
T_0 (μs)	812.3	580.7	300	4981.9
T_{50} (μs)	1539.4	621.9	725.6	5446.2
T_{90} (μs)	2757.4	1024.3	919.1	6220.1
$T_{90}-T_0$ (μs)	1945.2	969.4	193.5	3559.8

Tabla 6.1: Estadísticos correspondientes a los parámetros considerados en las curvas de recuperación, para todos los registros observados en pacientes con al menos 2 electrodos con respuesta evocada ($N=96$ series de registros analizados).

6.3. Factores que condicionan las curvas de recuperación

A continuación estudiaremos los principales factores que afectan a las curvas de recuperación, analizando dicha influencia sobre los parámetros definidos anteriormente para caracterizar a estas curvas.

6.3.1. Influencia del intervalo entre pulsos

Los intervalos entre pulsos que evocan el potencial de acción compuesto en modo de recuperación han variado entre $300 \mu\text{s}$ y $8000 \mu\text{s}$. Las amplitudes correspondientes registradas han variado entre $26.44 \mu\text{V}$ y $1042.63 \mu\text{V}$, con una media de $202.78 \mu\text{V}$ y una desviación típica de $167.86 \mu\text{V}$. La estadística se ha realizado sobre todas las medidas realizadas en modo de recuperación, adquiridas sobre pacientes con al menos 2 electrodos con respuesta evocada. En este caso, el análisis se ha realizado sobre un total de 1152 medidas, pertenecientes a 96 series de registros adquiridas en modo de recuperación.

La gráfica de la figura 6.3 muestra la relación intervalo entre pulsos respecto a la amplitud del potencial, analizada sobre estas 1152 medidas. Se ha realizado una normalización por electrodo, dividiendo la amplitud de cada medida por la amplitud registrada para ese electrodo con un valor grande del IPI (todas las neuronas han salido de su período de refracción). Se observa una dependencia estadísticamente significativa ($p < 1\text{e-}16$), con un coeficiente de correlación elevado ($r=0.812$). Este análisis permitiría explicar el 65.9 % de la variación de la amplitud normalizada por electrodo, respecto al intervalo entre pulsos ($R^2=0.659$). Como

era de esperar, esta distribución de puntos presenta un comportamiento de curva de recuperación, con un umbral de activación, una zona de crecimiento aproximadamente lineal y una zona de saturación. Bajo esta hipótesis, se ha representado una curva que representa el comportamiento medio de las medidas consideradas (línea discontinua). Se puede observar que el umbral de activación comienza entre 500 y 750 μ s, seguido de una zona de crecimiento lineal de la amplitud hasta unos 3500-4000 μ s, donde comienza la zona de saturación.

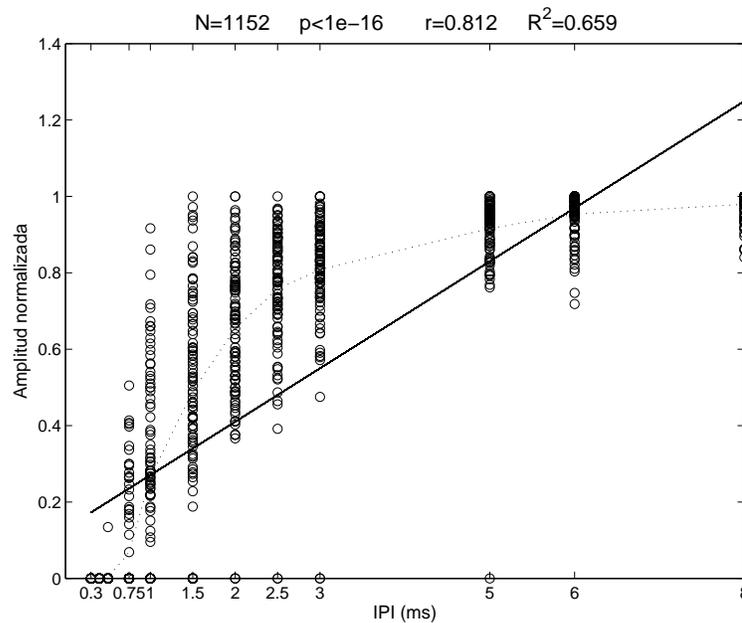


Figura 6.3: Dependencia del intervalo entre pulsos sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto. Valores normalizados por electrodo. Se incluye recta de regresión lineal (línea sólida) y curva que representa el comportamiento medio (línea discontinua).

6.3.2. Influencia del índice del electrodo

En términos generales las zonas basales de la cóclea se encuentran más degradadas que las zonas apicales. Cabe esperar que aumenten los tiempos de refracción y disminuyan las amplitudes del potencial registrado conforme nos situamos en zonas más degradadas. Para comprobar esta hipótesis, se ha estudiado la influencia del índice del electrodo sobre los parámetros de las curvas de recuperación. El estudio incluye 19 electrodos pertenecientes a 7 pacientes con zonas basales degradadas. Debemos recordar que el electrodo 1 es el más

x	y	N	p	r	R^2
Índice de electrodo	A	19	0.165	-0.332	0.11
Índice de electrodo	T	19	0.931	0.021	4.574e-4
Índice de electrodo	T_0	19	0.699	0.095	9.035e-3
Índice de electrodo	T_{50}	19	0.642	-0.114	0.013
Índice de electrodo	T_{90}	19	0.39	-0.209	0.044
Índice de electrodo	$T_{90}-T_0$	19	0.333	-0.235	0.055
Índice de electrodo	A norm.	19	7.349e-3	-0.594	0.353
Índice de electrodo	T norm.	19	0.224	0.293	0.086
Índice de electrodo	T_0 norm.	19	0.032	0.493	0.244
Índice de electrodo	T_{50} norm.	19	0.063	-0.150	0.023
Índice de electrodo	T_{90} norm.	19	0.098	-0.391	0.153
Índice de electrodo	$T_{90}-T_0$ norm.	19	0.102	-0.387	0.1497

Tabla 6.2: *Influencia del índice de electrodo, sobre los parámetros considerados de las curvas de recuperación. Se han incluido valores normalizados por pacientes.*

apical, mientras que el electrodo 12 se sitúa en la zona más basal de la cóclea.

En la tabla 6.2 se muestra la dependencia del índice de electrodo sobre los parámetros (A , T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$) considerados de las curvas de recuperación. Para reducir la variabilidad interpaciente se han incluido resultados normalizados, dividiendo cada parámetro por el valor promedio del paciente, salvo el parámetro A que ha sido dividido por el valor máximo. Se puede observar que si no eliminamos la variabilidad interpaciente, ningún resultado es estadísticamente significativo. Utilizando valores normalizados por paciente, queda puesto de manifiesto que las zonas basales (más degradadas), presentan una amplitud menor (parámetro A) con $p=7.349e-3$ y $r=-0.594$, y períodos de refracción de la neurona más rápida mayores (parámetro T_0) con $p=0.032$ y $r=0.493$. Para el resto de parámetros no encontramos una dependencia estadísticamente significativa, si bien debe destacarse que el conjunto de electrodos para el que se ha estudiado es muy reducido.

6.3.3. Influencia del tiempo de uso del implante

Para analizar cómo afecta el tiempo de uso del implante a las curvas de recuperación se ha realizado un análisis longitudinal. Un total de 7 pacientes fueron sometidos a varias sesiones

x	y	N	p	r	R²
Tiempo uso implante (meses)	A	64	0.448	-0.096	0.009
Tiempo uso implante (meses)	T	64	6.879e-3	-0.335	0.112
Tiempo uso implante (meses)	T_0	64	7.8e-3	-0.329	0.109
Tiempo uso implante (meses)	T_{50}	64	1.952e-2	-0.291	0.085
Tiempo uso implante (meses)	T_{90}	64	0.239	-0.149	0.022
Tiempo uso implante (meses)	$T_{90}-T_0$	64	0.633	0.061	0.004
Tiempo uso implante norm.	A norm.	64	7.33e-3	0.332	0.110
Tiempo uso implante norm.	T norm.	64	1.648e-6	-0.558	0.312
Tiempo uso implante norm.	T_0 norm.	64	2.993e-6	-0.546	0.299
Tiempo uso implante norm.	T_{50} norm.	64	3.537e-7	-0.587	0.344
Tiempo uso implante norm.	T_{90} norm.	64	3.148e-4	-0.436	0.190
Tiempo uso implante norm.	$T_{90}-T_0$ norm.	64	0.563	0.074	0.005

Tabla 6.3: *Influencia de la variable tiempo de uso del implante, sobre los parámetros A , T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ de las curvas de recuperación. Se han incluido valores normalizados por pacientes.*

de registro del potencial distanciadas en el tiempo, coincidiendo la primera sesión con el encendido del procesador. En total disponemos de 64 curvas de recuperación obtenidas de 19 electrodos pertenecientes a estos 7 pacientes.

La tabla 6.3 muestra la dependencia entre el tiempo de uso del implante (en meses) y los parámetros A , T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$, obtenidos a partir de las curvas de recuperación. Para reducir la variabilidad interpaciente y la ocasionada por los distintos instantes de adquisición del potencial, se ha realizado una normalización tanto del tiempo de uso del implante como de los parámetros considerados. La normalización se ha realizado dividiendo cada valor entre el valor promedio de cada electrodo a lo largo de las diferentes sesiones de adquisición (salvo el parámetro A que ha sido dividido por el valor máximo). En la tabla 6.3 se muestran también las variables normalizadas.

A partir de la tabla 6.3, cabe destacar que a medida que el paciente tiene una mayor experiencia con el uso del implante:

- Las neuronas involucradas en el proceso de generación del potencial de acción compuesto necesitan menos tiempo para repolarizarse. Este hecho se pone de manifiesto en

las variables T , T_0 , T_{50} y T_{90} normalizadas, con coeficientes de correlación negativos y relativamente elevados ($p < 0.05$ en todos los casos).

- La amplitud de la respuesta evocada aumenta, ya que el parámetro A normalizado presenta un coeficiente de correlación de $r=0.332$, con una dependencia estadísticamente significativa ($p=7.33e-3$).
- La dispersión de períodos de refracción de la población de neuronas que son activadas por un mismo electrodo no parece depender de la experiencia auditiva del paciente. El parámetro $T_{90}-T_0$ norm. no presenta una dependencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), si bien debe considerarse que el número de observaciones no es muy elevado.

La gráfica superior de la figura 6.4 muestra la variación del parámetro T_0 respecto a los meses de uso del implante para los 19 electrodos de los 7 pacientes sometidos a estudio longitudinal, mientras que la gráfica inferior muestra la variación del parámetro T_{50} . Como mínimo disponemos de medidas para un mismo electrodo en 3 meses diferentes, coincidiendo el primero con el encendido del procesador de voz del implante coclear. Para poder comparar resultados, se ha realizado una interpolación lineal con los meses en los que sí disponemos de respuesta. En ambas gráficas, la línea sólida indica el comportamiento medio y las líneas discontinuas la desviación estándar respecto a la media. Podemos apreciar:

- Existen 2 electrodos con períodos de refracción de las neuronas más rápidas (parámetro T_0) superiores a 2ms en la primera sesión. El elevado valor de estos períodos de refracción está motivado por una escasa experiencia auditiva. Así, conforme aumenta el tiempo de uso del implante, observamos como estos valores tienden a reducirse drásticamente.
- El valor medio y la desviación estándar de los parámetros T_0 y T_{50} es mayor durante los primeros meses de encendido.
- Conforme aumenta la experiencia auditiva, disminuye tanto el valor medio como la desviación estándar hasta alcanzar valores constantes. Estos valores constantes se alcanzan a los 3-4 meses del encendido del implante.

- Para estos 7 pacientes, el valor de T_0 promedio final es de 0.612 ms, con una desviación estándar de 0.191 ms y el T_{50} promedio final es de 1.251 ms, con una desviación estándar de 0.386 ms.
- La evolución entre el instante de encendido del procesador del implante coclear y el octavo mes es estadísticamente significativa, tanto para el parámetro T_0 como para el parámetro T_{50} ($p=6.3e-3$ y $p=3.9e-3$, respectivamente).

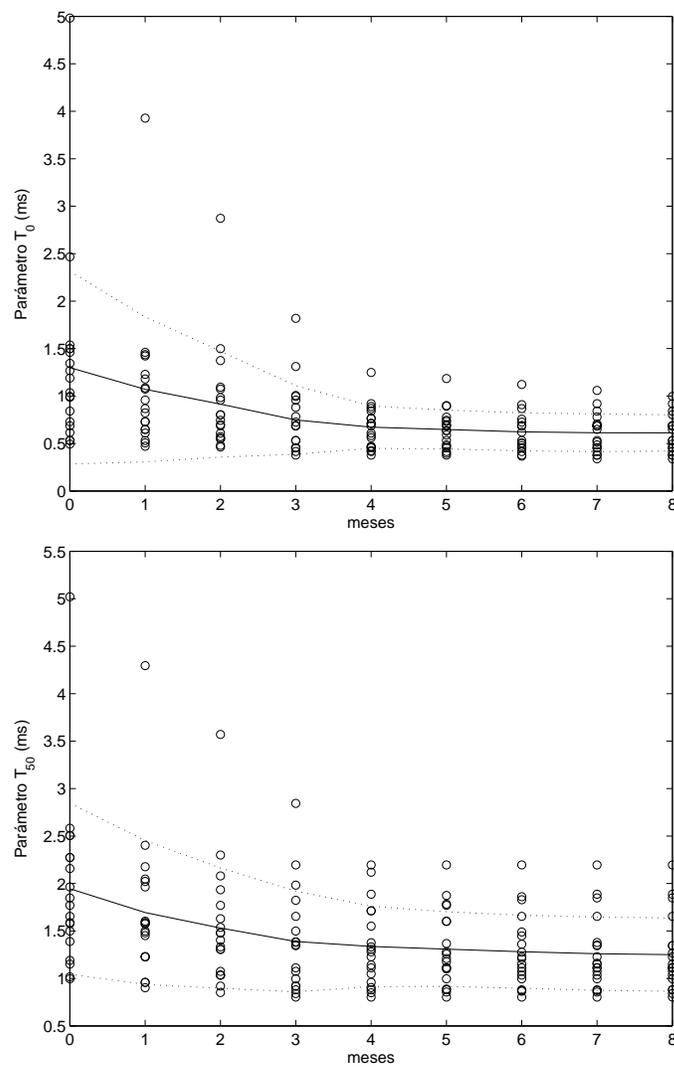


Figura 6.4: Variación del parámetro T_0 (arriba) y del parámetro T_{50} (abajo), respecto al tiempo de uso del implante, para 19 electrodos pertenecientes a 7 pacientes. La línea sólida indica el comportamiento medio y las líneas discontinuas la desviación estandar respecto a la media.

Capítulo 7

Programación procesador de voz

7.1. Introducción

En este capítulo se muestran las curvas de crecimiento de amplitud de los registros del potencial de acción compuesto, como representación compacta de los registros obtenidos para los distintos pacientes. También se analizan los factores que influyen en las curvas de crecimiento de amplitud.

Posteriormente, estudiaremos cómo se pueden relacionar los parámetros obtenidos a partir de las curvas de crecimiento de amplitud, con la programación o ajuste del implante coclear, es decir, con los niveles de estimulación que cada paciente necesita para cada uno de los electrodos del implante.

7.2. Modelado matemático de las curvas de crecimiento de amplitud

Las curvas crecimiento de amplitud muestran la amplitud de la respuesta evocada respecto al nivel de estimulación. La figura 7.1 muestra el aspecto típico de las curvas de crecimiento de amplitud, en los registros del potencial de acción compuesto. Se puede observar el siguiente comportamiento:

- Amplitud nula para bajos niveles de estimulación.

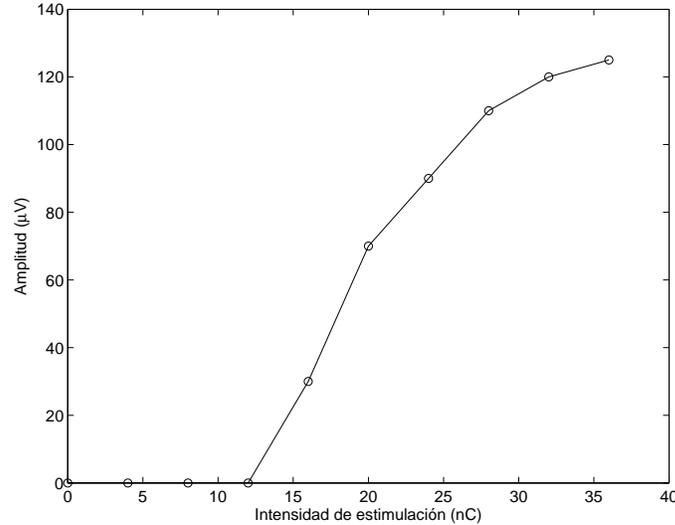


Figura 7.1: Aspecto típico de las curvas de crecimiento de la amplitud.

- Una zona de crecimiento de la amplitud aproximadamente lineal.
- Aunque no es muy evidente para todas las curvas de crecimiento de amplitud, se puede apreciar una tendencia a la saturación, para altas intensidades de estimulación. La causa de que en las curvas de crecimiento, la zona de saturación no sea tan evidente, se debe a que tales intensidades de estimulación molestan al paciente.

Con tal morfología, podemos definir una función que represente el comportamiento de las curvas de crecimiento de amplitud. Al igual que con las curvas de recuperación, dicha función presenta un comportamiento de media sigmoide:

$$S(t) = \begin{cases} \frac{2A}{1+\exp\left(\frac{-(t-T_0)}{a}\right)} - A & \text{si } t \geq T_0 \\ 0 & \text{si } t < T_0 \end{cases} \quad (7.1)$$

donde A representa la amplitud máxima de la función $S(t)$, T_0 el máximo valor de intensidad que hace nulo la función y a da cuenta de la pendiente de la zona de crecimiento. Cuanto más pequeño sea el valor de a , mayor pendiente tendrá la función $S(t)$. Los parámetros que definen la función $S(t)$ que mejor se ajusta a la curva de crecimiento de amplitud, son calculados con un criterio de mínimo error cuadrático medio.

Para caracterizar el comportamiento de las curvas de crecimiento de la amplitud, se han definido los siguientes parámetros (ver figura 7.2):

- A_{max} : valor máximo de amplitud de la curva de crecimiento de amplitud.
- T : valor mínimo de nivel de estimulación necesario para registrar una respuesta evocada
- A : valor máximo de $S(t)$ que mejor ajusta a la curva.
- T_0 : mayor valor de intensidad que hace nulo la función $S(t)$. Se corresponde con el mínimo nivel de estimulación, a partir del cual, comenzamos a tener una respuesta biológica.
- T_{50} : valor de intensidad que proporciona una amplitud igual al 50 % de la amplitud máxima de $S(t)$.
- T_{90} : valor de intensidad que proporciona una amplitud igual al 90 % de la amplitud máxima de $S(t)$.
- $T_{90}-T_0$: este parámetro proporciona una idea de la pendiente de la curva de crecimiento de amplitud. Si este parámetro es pequeño, los niveles de amplitud variarán mucho con el nivel de estimulación, y viceversa.

En el anexo C se muestran las curvas de crecimiento de amplitud junto con la función $S(t)$ para cada uno de los 47 pacientes que presentan al menos 2 electrodos con respuesta evocada en modo crecimiento de amplitud. En cada gráfica se han etiquetado las curvas de crecimiento correspondientes a cada uno de los electrodos que presentan respuesta evocada. Se indica el índice del electrodo estimulador (“s”) y del receptor (“m”). Observando las distintas curvas, se puede apreciar que:

- Pueden observarse pacientes en los que las curvas aparecen muy compactadas para los distintos electrodos (pacientes 6, 12, 32 o 40), y pacientes para los que se observan muy dispersas (pacientes 25, 30, 41 o 44).
- Se puede apreciar una ligera tendencia a que las curvas de crecimiento de los electrodos de localización más basal, necesiten mayores niveles de estimulación, y presenten

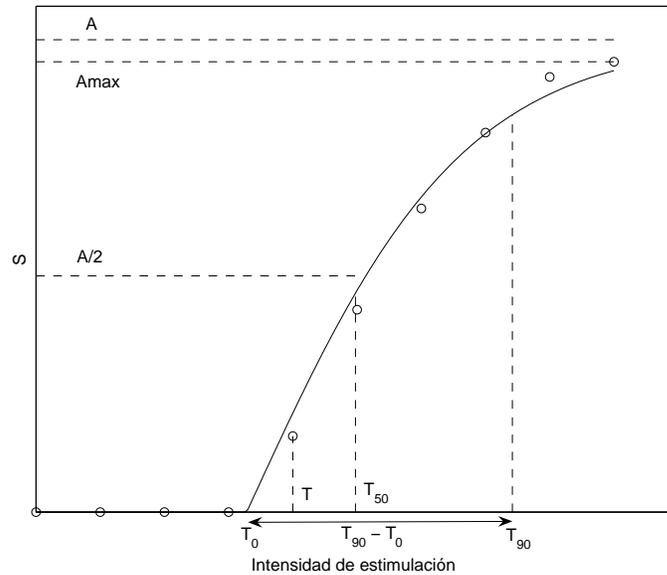


Figura 7.2: Aspecto típico de las curvas de crecimiento de la amplitud. Se indican los parámetros considerados de la sigmoide que mejor se ajusta a las curvas.

amplitudes menores. En algunos casos, como en el paciente 10, esta tendencia no se cumple.

- También se observan casos en los que se alcanza cierto grado de saturación en la amplitud del potencial de acción compuesto, frente a otros en los que se aprecia únicamente una cierta convexidad o un comportamiento prácticamente lineal de la relación entre la amplitud de la respuesta evocada y la intensidad de estimulación.

En la tabla 7.1 se muestran los valores mínimo, máximo y medio, y la desviación estándar de los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud (A , A_{max} , T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$).

7.3. Factores que condicionan el registro del potencial de acción compuesto

A continuación estudiaremos los principales factores que afectan a las curvas de crecimiento de la amplitud. En definitiva, se analizarán cómo afectan estos factores a los paráme-

VARIABLES	media	desv típ	min	max
A (μV)	394.02	261.87	32.80	1358.09
A_{max} (μV)	330.03	219.66	32.36	1290.93
T (nC)	18.27	6.72	8.33	57.60
T_0 (nC)	14.85	5.71	6.63	50.18
T_{50} (nC)	19.98	6.63	8.81	51.81
T_{90} (nC)	26.43	9.64	9.76	59.30
$T_{90}-T_0$ (nC)	11.58	7.70	0.23	52.13

Tabla 7.1: Estadísticos correspondientes a los parámetros considerados en las curvas de crecimiento de amplitud, para todos los registros observados en pacientes con al menos 2 electrodos con respuesta evocada ($N= 134$ series de registros analizados).

tros definidos anteriormente sobre la función $S(t)$ que mejor representa el comportamiento de las curvas de crecimiento de la amplitud.

7.3.1. Influencia del nivel de estimulación

Las intensidades de estimulación utilizadas para evocar el potencial de acción compuesto han variado entre 8.33nC y 78nC, con un media de 26.50nC y una desviación típica de 12.75nC. Las amplitudes correspondientes registradas han variado entre 26.25 μV y 1290.92 μV , con una media de 245.94 μV y una desviación típica de 204.5 μV . La estadística se ha realizado sobre todas las medidas realizadas en modo crecimiento de amplitud, adquiridas sobre pacientes con al menos 2 electrodos con respuesta evocada. En este caso, el análisis se ha realizado sobre un total de 631 medidas, pertenecientes a 134 series de registros adquiridas en modo crecimiento de amplitud.

La gráfica 7.3 muestra la relación intensidad de estimulación respecto a la amplitud del potencial, analizada sobre estas 631 medidas. Como es de esperar, se observa una dependencia estadísticamente significativa entre la intensidad de estimulación y la amplitud del registro, con $p=5.88\text{e-}11$. Sin embargo, el coeficiente de correlación es bajo ($r=0.257$), y la intensidad de estimulación por sí sólo únicamente explicaría el 6 % de la variación de la amplitud del registro ($R^2=0.0659$).

La normalización por pacientes realizada en la figura 7.4, pone de manifiesto que la am-

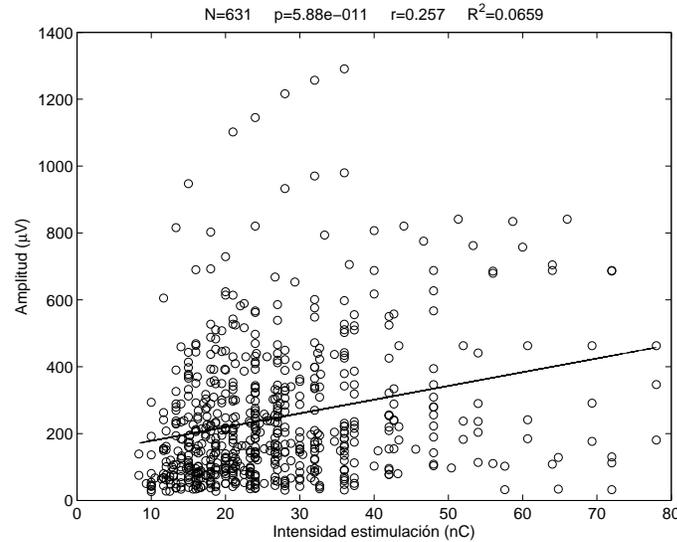


Figura 7.3: Dependencia de la intensidad del estímulo sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto.

plitud del potencial se ve afectada por la variabilidad interpaciente. La normalización se ha realizado dividiendo la amplitud de cada respuesta entre la amplitud máxima registrada en ese paciente, y dividiendo el nivel de estimulación entre el valor promedio del paciente. La dependencia es estadísticamente significativa usando variables normalizadas ($p < 1e-16$) y se obtiene un coeficiente de correlación mejor ($r=0.452$). El análisis realizado usando variables normalizadas por pacientes, permitiría explicar el 20.4 % de la variación de la amplitud normalizada respecto a la intensidad de estimulación normalizada.

También se ha realizado una normalización por electrodo. La intensidad de estimulación se ha normalizado por el valor medio y la amplitud por el valor máximo del electrodo correspondiente. La figura 7.5 muestra la relación intensidad de estimulación y amplitud del registro, usando tal normalización. En este caso, se observa una dependencia estadísticamente significativa ($p < 1e-16$), con un coeficiente de correlación muy superior ($r=0.75$). Este análisis permitiría explicar el 56.3 % de la variación de la amplitud normalizada respecto a la intensidad de estimulación normalizada por electrodo.

7.3. FACTORES QUE CONDICIONAN EL REGISTRO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN COMPUESTO 229

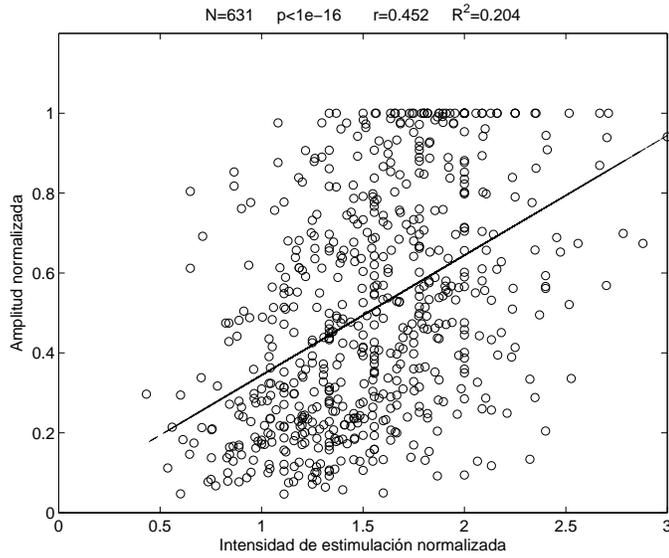


Figura 7.4: Dependencia de la intensidad del estímulo sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto. Valores normalizados por paciente.

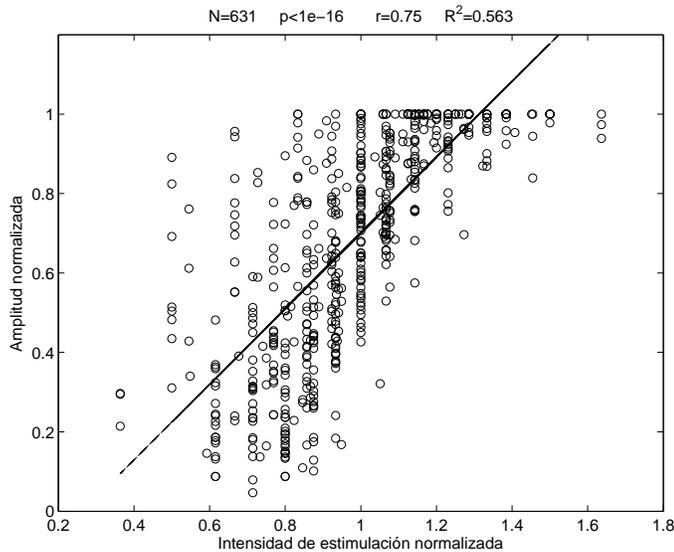


Figura 7.5: Dependencia de la intensidad del estímulo sobre la amplitud de la respuesta del potencial de acción compuesto. Valores normalizados por electrodo.

7.3.2. Influencia del índice del electrodo

Mediante las curvas de crecimiento de amplitud, representamos el comportamiento que un electrodo de un determinado paciente, presenta ante variaciones del nivel de estimulación. Las zonas basales se encuentran, en términos generales, más degradadas que las apicales. Cabe esperar que aumente el nivel de estimulación necesario para evocar el potencial y que además éste presente valores de amplitud menores, conforme nos situamos en zonas más basales. Para estudiar este hecho disponemos de 28 electrodos pertenecientes a 10 pacientes con zonas basales degradadas, en los que se ha adquirido, como mínimo, registros en modo crecimiento de amplitud en 2 electrodos.

En la tabla 7.2 se muestra la dependencia de los parámetros A_{max} , T , A , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$, respecto al índice del electrodo receptor. Se puede observar que ningún caso es estadísticamente significativo ($p > 0.05$). Por ello, se han incluido también variables normalizadas por pacientes. A partir de los resultados que se muestran en esta tabla, se deben resaltar las siguientes conclusiones:

- Los electrodos basales presentan una amplitud menor que los electrodos apicales, ya que los parámetros A_{max-N} y $A-N$ presentan un coeficiente de correlación negativo con el índice del electrodo ($p < 0.05$).
- Los electrodos basales necesitan mayores niveles de estimulación que los electrodos apicales. Los parámetros $T-N$ y T_0-N , T_{50-N} y T_{90-N} presentan coeficientes de correlación positivos, con valores de p pequeños ($p \ll 0.05$).
- Para el parámetro $T_{90}-T_0-N$ no encontramos resultados estadísticamente significativos, si bien debe destacarse que el conjunto de electrodos bajo estudio es muy reducido.

7.3. FACTORES QUE CONDICIONAN EL REGISTRO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN COMPUESTO 231

x	y	N	p	r	R ²
Indice electrodo	A_{max}	28	0.182	-0.259	0.067
Indice electrodo	A	28	0.147	-0.281	0.079
Indice electrodo	T	28	0.078	0.339	0.115
Indice electrodo	T_0	28	0.054	0.368	0.136
Indice electrodo	T_{50}	28	0.061	0.358	0.128
Indice electrodo	T_{90}	28	0.13	0.293	0.086
Indice electrodo	$T_{90}-T_0$	28	0.609	0.101	0.010
Indice electrodo	$A_{max}-N$	28	0.017	-0.447	0.199
Indice electrodo	$A-N$	28	0.011	-0.476	0.226
Indice electrodo	$T-N$	28	1.801e-3	0.563	0.317
Indice electrodo	T_0-N	28	1.652e-2	0.449	0.202
Indice electrodo	$T_{50}-N$	28	1.632e-3	0.567	0.322
Indice electrodo	$T_{90}-N$	28	1.294e-3	0.577	0.333
Indice electrodo	$T_{90}-T_0-N$	28	0.071	0.346	0.119

Tabla 7.2: *Influencia de la variable índice electrodo, sobre los parámetros A_{max} , T , A , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ de las curvas de crecimiento de la amplitud. Se han incluido valores normalizados por pacientes.*

7.4. Encendido de electrodos

El primer paso del ajuste de un procesador de implante coclear es decidir qué electrodos serán encendidos y cuáles no. Los electrodos que proporcionan una estimulación inadecuada del nervio auditivo, aun estando insertados dentro de la cóclea, deben ser desconectados. De no ser así, se degradaría la percepción en la banda espectral asociada al canal afectado, ocasionando una pérdida de calidad en la audición. Las principales causas de desconexión de los electrodos son:

- Electrodo fuera de la cóclea.
- Fallo técnico en el electrodo (cable cortado o en cortocircuito con otro electrodo).
- Estimulación colateral no deseada (del nervio facial o del nervio vestibular).
- Electrodo estimulando una región con escasa inervación (con un índice de supervivencia neuronal reducido, debido a las lesiones cocleares).

Los registros del potencial de acción compuesto, y más concretamente, las curvas de crecimiento de amplitud permiten comparar la eficacia de la estimulación de los distintos electrodos alojados en la cóclea, y de este modo proporcionan información que puede resultar de gran utilidad a la hora de decidir si un electrodo debe permanecer conectado o debe apagarse en el mapa de programación.

Los electrodos cuya estimulación es menos eficaz, requieren un mayor nivel de estimulación para que se pueda observar el potencial de acción compuesto, y presentan una menor amplitud a pesar de ser generados por estímulos más intensos. Así, hemos definido la siguiente función de eficacia relativa, ρ_r , que proporciona la eficacia de un determinado electrodo (normalizada al valor promedio del paciente):

$$\rho_r = \frac{A/T_0}{(\bar{A}/\bar{T}_0)} \quad (7.2)$$

siendo \bar{A} y \bar{T}_0 los valores promedio de los parámetros A y T_0 de las curvas de crecimiento del paciente.

Por lo tanto, los electrodos cuya estimulación es menos eficaz, presentarán un valor de la función de eficacia relativa más reducida, que la del resto de electrodos del paciente con una estimulación más eficaz.

Electrodo	N	media	desv. típ.	p	η	η^2
Apical	20	1.356	0.769			
Basal	20	0.850	0.423			
Total	40	1.103	0.664	0.014	0.386	0.149

Tabla 7.3: Dependencia de la eficacia relativa con la localización del electrodo.

En la figura 7.6 se muestran las curvas de crecimiento de amplitud para los pacientes 1, 9 y 15. También se ha incluido la función de eficacia de los electrodos considerados en estos 3 pacientes. Se puede apreciar, para los pacientes 1 y 15, que a medida que el electrodo está situado en una zona más basal de la cóclea, presenta una estimulación menos eficaz, con un valor de ρ_r más reducido. Por el contrario, el paciente 9 presenta un comportamiento contrario, con una estimulación más eficaz de los electrodos basales.

Existen un total de 20 pacientes con al menos, un electrodo con respuesta evocada con índice inferior o igual a 2 (apical), y con al menos, otro electrodo con índice superior o igual a 10 (basal). La tabla 7.3 muestra un análisis de medias para los grupos de electrodos apicales y basales. El estudio revela que los electrodos basales presentan una estimulación menos eficaz que los electrodos apicales, con un coeficiente de asociación (η) de 0.386, pero con un valor de p muy próximo a 0.05 ($p=0.014$).

7.4.1. Relación con el potencial de acción compuesto

Los 59 pacientes considerados en este trabajo representan un total de 708 electrodos (12 por paciente). Como no hemos realizado el registro del potencial de acción compuesto en cada uno de estos electrodos, debemos destacar las siguientes premisas:

1. Para todos los pacientes se comenzó explorando el electrodo 1. Si éste no tenía respuesta, se exploraba el electrodo 2, y así sucesivamente hasta encontrar un electrodo con respuesta evocada. Por tanto, todos los electrodos del paciente, desde el primero hasta el índice del primer electrodo con respuesta registrado, son electrodos sin respuesta electrofisiológica.
2. De igual manera se realizó con los electrodos más basales. Así, todos los electrodos del paciente, desde el último electrodo con respuesta registrado, hasta el electrodo 12,

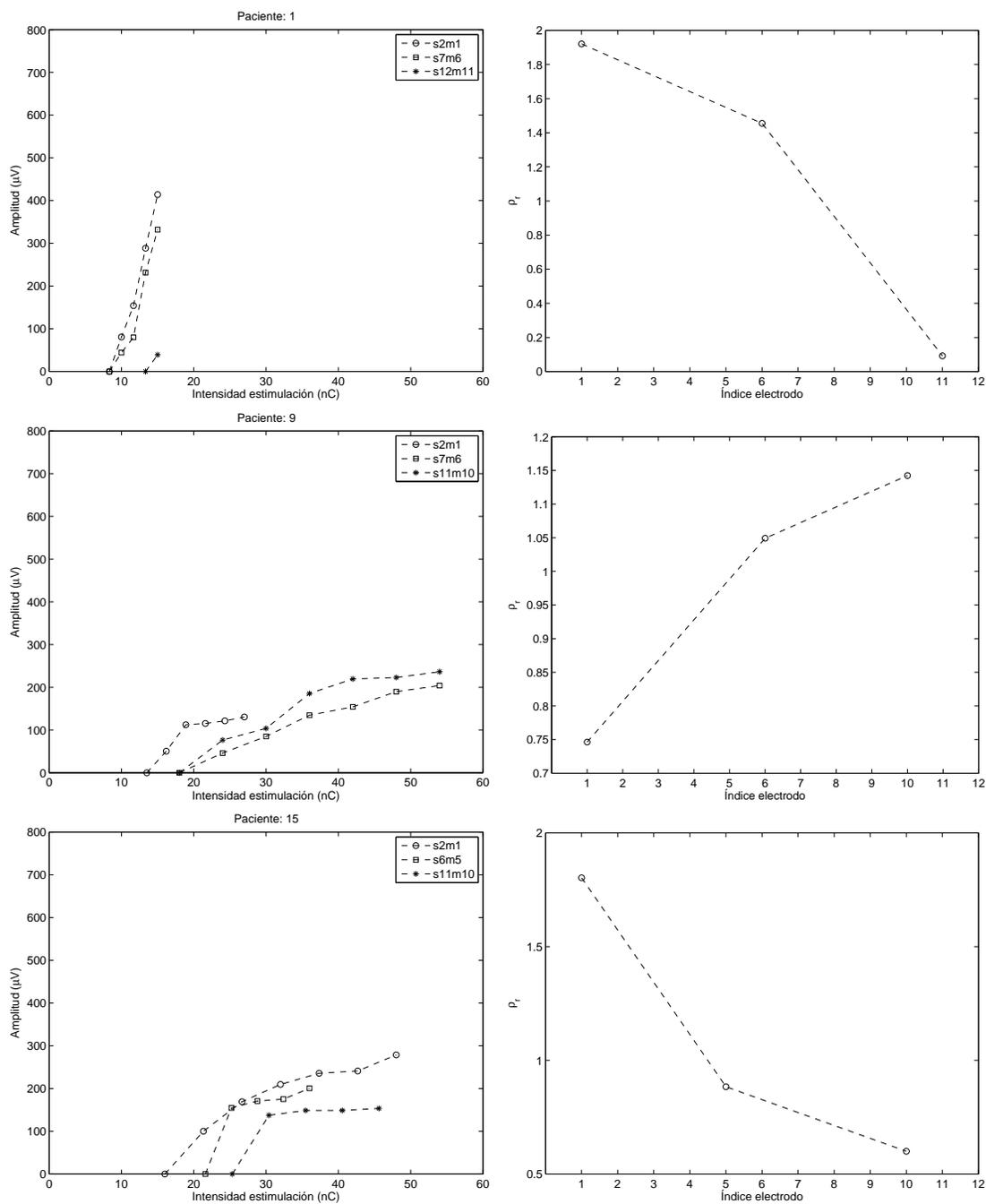


Figura 7.6: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 1 (arriba), 9 (medio) y 15 (abajo). Se indica también la función eficacia relativa, ρ_r , de los electrodos considerados en cada paciente.

	ON	OFF
ECAP	531	28
NECAP	48	101

Tabla 7.4: Relación entre el encendido y apagado de electrodos, y la aparición del potencial de acción compuesto o no, según el número de electrodos explorados en este trabajo.

corresponden con electrodos sin respuesta evocada.

3. Los electrodos comprendidos entre el primer electrodo registrado y el último, son electrodos que sí presentan registro del potencial de acción compuesto.

En la tabla 7.4 se indica la relación entre el encendido y apagado de electrodos, y la aparición del potencial de acción compuesto o no, según el número de electrodos explorados en este trabajo. A partir de estos datos, podemos calcular las siguientes probabilidades:

$$\begin{aligned}
 P(\text{ON}|\text{ECAP}) &= \frac{P(\text{ON,ECAP})}{P(\text{ECAP})} = 0,949 \\
 P(\text{OFF}|\text{ECAP}) &= \frac{P(\text{OFF,ECAP})}{P(\text{ECAP})} = 0,050 \\
 P(\text{ON}|\text{NECAP}) &= \frac{P(\text{ON,NECAP})}{P(\text{NECAP})} = 0,322 \\
 P(\text{OFF}|\text{NECAP}) &= \frac{P(\text{OFF,NECAP})}{P(\text{NECAP})} = 0,678
 \end{aligned} \tag{7.3}$$

- El elevado valor de la probabilidad $P(\text{ON}|\text{ECAP})$, nos indica que la aparición del potencial de acción compuesto, verifica que el electrodo está produciendo una estimulación del nervio, y por tanto, debe ser activado.
- El valor $P(\text{OFF}|\text{ECAP})$ representa la aparición de falsos positivos. Se trata de electrodos que aunque presentan respuesta evocada, fueron desconectados por producir una estimulación muy pobre del nervio auditivo, o en algunos casos, por producir estimulación colateral del nervio facial o para evitar molestias acústicas al paciente.
- La mayoría de los electrodos apagados no presentan respuesta evocada, por no estimular correctamente el nervio auditivo. Sin embargo, existe un valor ligeramente elevado

de falsos negativos ($P(\text{ON}|\text{NECAP})$). Se trata de electrodos conectados, a pesar de no tener respuesta evocada. Este hecho puede estar justificado por la existencia de electrodos con umbral de aparición del potencial de acción compuesto superior al máximo nivel de confort [Cullington2000].

Por lo tanto, podemos concluir que si un electrodo presenta respuesta evocada, este electrodo debe ser activado. Sin embargo la no existencia de potencial no implica que ese electrodo deba ser desconectado. Serán necesarias pruebas adicionales que ayuden a la decisión sobre la conexión o no, como pruebas subjetivas que el programador realice sobre el paciente o el registro de otros tipos de potenciales evocados (como por ejemplo EABR o ESRT).

7.5. Relación entre programación y las curvas de crecimiento de amplitud

La exploración del potencial de acción compuesto proporciona información sobre la eficacia de los distintos electrodos a la hora de generar una respuesta auditiva. También puede ser utilizada para obtener información aplicable para el ajuste del procesador del implante coclear. Diversos estudios establecen que existe una relación entre el umbral de aparición de la respuesta evocada y los mapas de programación del procesador de voz [Hughes2000] [Brown2000] [Franck2001] [Zimmerling2002] [Morita2003] [DiNardo2003] [Overstreet2004].

En un trabajo previo [Sainz2003] se estimó el efecto que tienen los desajustes de los C -levels sobre la sensibilidad. Se encontró que una infraestimación del C -level de un electrodo de un 20 % produce una pérdida de sensibilidad de 10 dB, mientras que una sobreestimación del 20 % seguida de un reajuste del control de volumen reduce en 8 dB la sensibilidad para el resto de los electrodos. El efecto de una imprecisión en la estimación de los T -levels es también una pérdida de sensibilidad y de resolución en intensidad que puede afectar tanto al canal involucrado como al resto. Una infraestimación del T -level al 50 % de su valor óptimo reduce la sensibilidad en 5 dB para el electrodo afectado. La sobreestimación del T -level hace que en ausencia de sonido, el procesador genere un estímulo que, estando en el nivel T establecido, resulta perceptible por el paciente. De este modo el paciente va a percibir un ruido de fondo aún en ausencia de sonido, cuyo efecto va a ser enmascarar los estímulos generados por sonidos débiles, con la consiguiente pérdida de sensibilidad tanto

para el canal afectado como para el resto de los canales. Una sobreestimación del 50% con respecto al valor óptimo reduce la sensibilidad en 7 dB para el canal afectado y en 5dB para el resto de canales. Estas estimaciones nos dan una idea de la importancia de un buen ajuste del procesador y proporcionan una estimación cuantitativa del efecto que tienen las imprecisiones en la estimación de los T -levels y C -levels. Puede observarse que una imprecisión en la estimación de los T -levels tiene mucho menos efecto sobre la sensibilidad que en el caso de los C -levels.

En este trabajo se ha estudiado la relación existente entre las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de los mapas de programación. No se ha estudiado la relación con los T -levels ya que la determinación de los niveles T es una operación que requiere cierta concentración por parte del paciente, pues debe indicar cuándo es capaz de percibir un estímulo de muy baja intensidad. Además un número importante de pacientes incluidos en este estudio son niños o pacientes no colaboradores, por lo que no es posible establecer con precisión los niveles T .

Cuando no es posible establecer con precisión los niveles T , se puede fijar un nivel T promedio con un cierto margen de error, teniendo en cuenta las características del paciente (edad, etiología de la hipoacusia, evolución de la pérdida auditiva) [Sainz2002b]. En cualquier caso, se puede establecer un nivel T promedio que garantice que esté infraestimado el valor óptimo, pues como hemos mencionado anteriormente, estudios realizados al respecto muestran que una infraestimación del nivel T global no va a ocasionar una degradación demasiado importante de la percepción [Dawson1997] [Sainz2003].

7.5.1. Correlación entre programación y potenciales

A continuación se estudiará la relación existente entre las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de los mapas de programación de los pacientes considerados en este trabajo. Para caracterizar el comportamiento de las curvas de crecimiento, hemos hecho uso de los parámetros A_{max} , T , A , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ ya mencionados (ver gráfica 7.2).

Las gráficas de las figuras 7.7 y 7.8 muestran, para cada electrodo de cada paciente, los niveles de programación C frente a los 7 parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud. Para analizar dicha relación, se ha realizado un análisis de regresión lineal, donde los datos se han ajustado con un modelo lineal del tipo: $y = ax + b$, siendo

siendo a y b respectivamente la pendiente y la ordenada en el origen del modelo lineal.

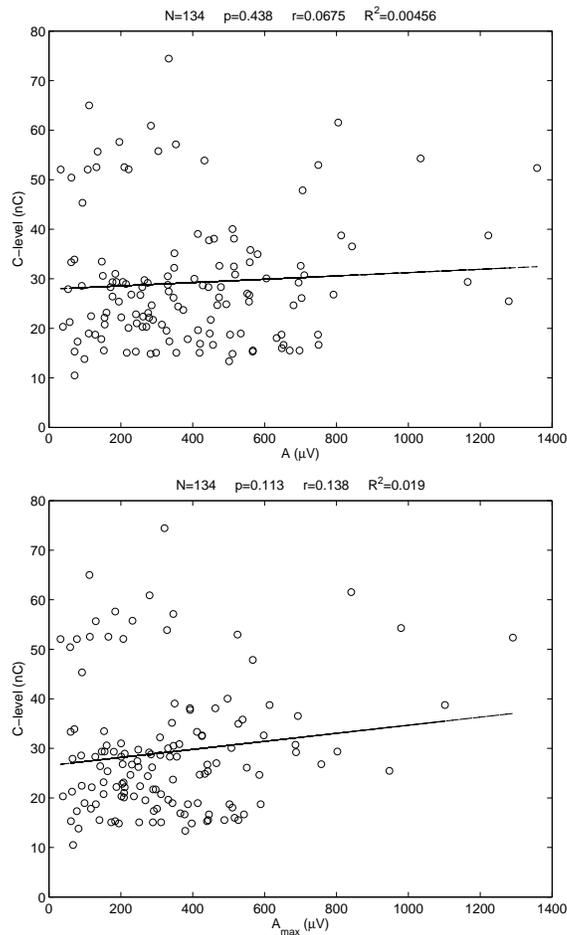


Figura 7.7: Relación entre el nivel C de programación y los parámetros A (arriba) y A_{max} (abajo). Se incluye la recta del ajuste por regresión.

En la tabla 7.5 se muestran los resultados del análisis de regresión: $SE(a)$ y $SE(b)$ son los errores estándar de a y b , respectivamente, r es el coeficiente de correlación, R^2 es el coeficiente de determinación y p es el nivel de significación o la probabilidad asociada a la hipótesis nula de independencia estadística entre x e y . Para valores bajos de p (por debajo de 0.05) podemos considerar que existe una dependencia estadísticamente significativa entre las variables x e y .

De los resultados presentados en la tabla 7.5 se observa que, si bien existe una dependencia estadística clara entre los parámetros T , T_0 , T_{50} , T_{90} y los niveles C de la programación, los coeficientes de correlación son relativamente bajos. También se puede observar que no

7.5. RELACIÓN ENTRE PROGRAMACIÓN Y LAS CURVAS DE CRECIMIENTO DE AMPLITUD 239

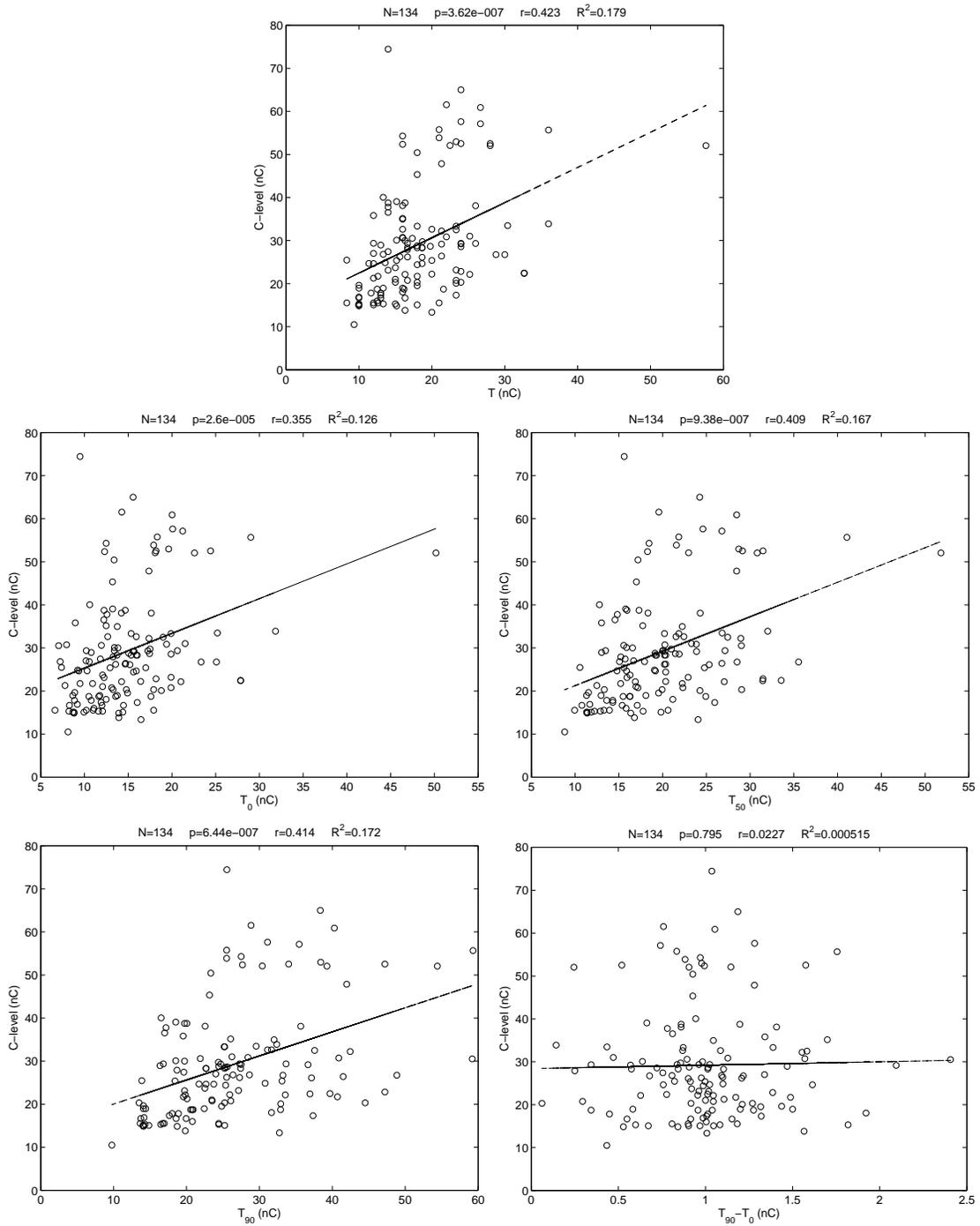


Figura 7.8: Relación entre el nivel C de programación y los parámetros T (arriba), T₀ (medio-izquierda), T₅₀ (medio-derecha), T₉₀ (abajo-izquierda) y T₉₀ - T₀ (abajo-derecha). Se incluye la recta del ajuste por regresión.

x	y	N	a	SE(a)	b	SE(b)	r	R²	p
A_{max}	C-level	134	0.008	4.074	26.53	0.010	0.138	0.019	0.113
A	C-level	134	0.003	4.108	27.90	0.009	0.067	0.005	0.438
T	C-level	134	0.817	5.988	14.29	0.308	0.423	0.178	3.617e-7
T_0	C-level	134	0.807	5.941	17.24	0.374	0.355	0.126	2.601e-5
T_{50}	C-level	134	0.801	6.604	13.23	0.314	0.409	0.167	9.376e-7
T_{90}	C-level	134	0.558	6.059	14.46	0.215	0.414	0.172	6.441e-7
$T_{90}-T_0$	C-level	134	0.790	6.529	28.43	6.121	0.023	5.145e-4	0.795

Tabla 7.5: Resultados del análisis de regresión entre los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de programación.

existe una dependencia estadísticamente significativa con los parámetros A , A_{max} y $T_{90}-T_0$. Puesto que el objetivo de la exploración de potenciales evocados es extraer información para la programación del procesador, para evaluar cómo de buena es una estimación de los niveles de programación basada en los parámetros definidos de las curvas de crecimiento de amplitud, podemos calcular el intervalo de confianza del 95 % de un nivel de programación desconocido inferido a partir de los distintos parámetros considerados.

Las gráficas de la figura 7.9 representan, para los análisis de regresión anteriores, realizados sobre los parámetros T , T_0 , T_{50} y T_{90} (aquellos que presentan una dependencia estadísticamente significativa), los intervalos de confianza del 95 % del nivel de programación C -level desconocido. En la tabla 7.6 se representan, para cada caso, la media, mediana y desviación estándar, de los niveles C de programación junto con la semianchura del intervalo de confianza del 95 % [Mendenhall1994] [Walpole1999]. La semianchura se ha indicado para la situación en que es mínima [Montgomery1996]. La relación entre esta anchura y la media (indicado en la tabla como *incertidumbre de la estimación*), nos da una idea de la precisión que nos proporcionaría el ajuste del procesador basado en estos parámetros objetivos.

Este análisis muestra que, si bien hay correlación apreciable y una dependencia estadística entre los parámetros T , T_0 , T_{50} y T_{90} y los niveles C de programación, estos resultados no pueden aplicarse para inferir los parámetros de programación, debido al elevado nivel de incertidumbre. Así, por ejemplo, una programación basada en el parámetro T , no es fiable, ya que con una probabilidad del 5 % cometeremos un error superior al 78 %. Una desviación del 78 % en los niveles C no sería, en ningún caso, tolerable por el paciente, pues daría lugar

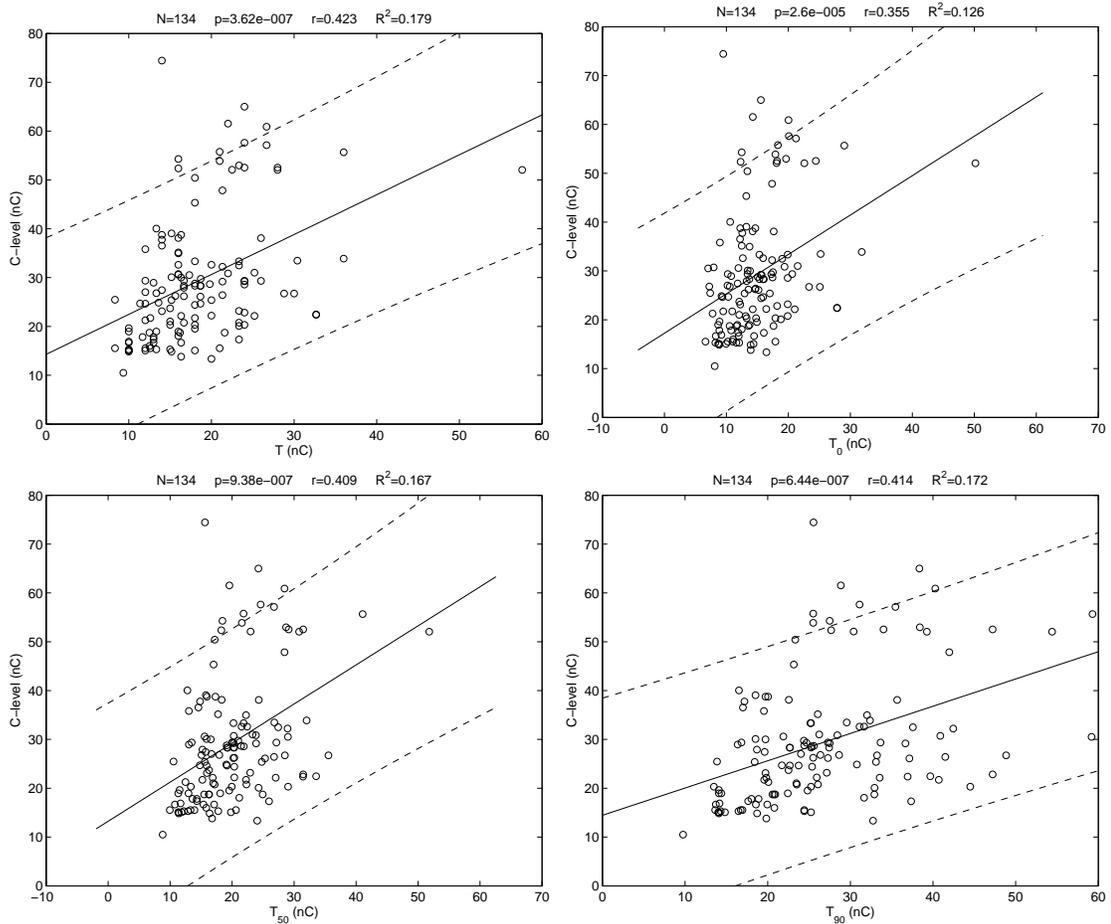


Figura 7.9: Relación entre el nivel C de programación y los parámetros T (arriba-izquierda), T_0 (arriba-derecha), T_{50} (abajo-izquierda) y T_{90} (abajo-derecha). Se incluye la recta del ajuste por regresión (línea continua) y los intervalos de confianza del 95% (línea discontinua).

x	y	estadísticos y			interv. conf. 95 %	
		media	mediana	desv. típ.	semianchura	nivel incert.
T	C -level	29.217	26.731	12.988	22.984	78.667 %
T_0	C -level	29.217	26.731	12.988	23.712	81.158 %
T_{50}	C -level	29.217	26.731	12.988	23.145	79.218 %
T_{90}	C -level	29.217	26.731	12.988	23.082	79.000 %

Tabla 7.6: *Uso del análisis de regresión para estimación de los parámetros de programación. Se indica la media, mediana y desviación estándar de los C-levels, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre (en porcentaje) que supone usar tales estimaciones.*

a una pérdida muy importante en la calidad de la audición. Por tanto, el uso de estos parámetros tiene unas posibilidades muy limitadas para el ajuste de los niveles C del procesador del implante coclear.

7.5.2. Variabilidad interpaciente

La excesiva anchura en los intervalos de confianza de las estimaciones y la relativamente baja correlación entre el potencial de acción compuesto y los niveles C de programación, está originada por una variabilidad importante ocasionada por las diferencias entre los distintos pacientes. Esta variabilidad afecta tanto a los parámetros considerados de los potenciales (A_{max} , T , A , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$) como a los niveles C de programación. Analizando la figura 7.8 puede observarse que hay una gran dispersión para los distintos pacientes en cuanto a los niveles C de programación y los parámetros T , T_0 , T_{50} y T_{90} . Así, podemos observar, por ejemplo, pacientes para los que el nivel C se aproxima bastante al parámetro T (pacientes con poco rango dinámico), mientras que hay pacientes en los que estos parámetros están muy alejados (pacientes con mayor rango dinámico).

Para analizar el efecto de la variabilidad entre pacientes, hemos analizado la relación entre los niveles C de programación promedio de cada paciente (C -level promedio) y los parámetros A_{max} , T , A , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ promedio. La promediación se ha realizado independientemente para cada paciente, considerando únicamente aquellos pacientes que presentan al menos 2 electrodos con respuesta evocada.

En la tabla 7.7 se muestran los resultados del análisis de regresión (pendiente, ordenada

x	y	N	a	SE(a)	b	SE(b)	r	R²	p
A_{max} -P	C-level-P	47	0.017	7.944	23.59	0.022	0.234	0.055	0.114
A-P	C-level-P	47	0.009	8.126	25.57	0.019	0.149	0.022	0.319
T-P	C-level-P	47	0.957	10.46	11.52	0.539	0.478	0.229	6.764e-4
T_0 -P	C-level-P	47	1.025	10.63	13.79	0.673	0.423	0.179	3.057e-3
T_{50} -P	C-level-P	47	0.925	11.57	10.53	0.550	0.458	0.210	1.212e-3
T_{90} -P	C-level-P	47	0.698	11.02	10.55	0.395	0.477	0.227	7.066e-4
T_{90} - T_0 -P	C-level-P	47	0.781	8.439	20.00	0.655	0.343	0.118	0.018

Tabla 7.7: Resultados del análisis de regresión entre los parámetros promedio considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C promedios de programación.

x	y	estadísticos y			interv. conf. 95 %	
		media	mediana	desv. típ.	semianchura	nivel incert.
T-P	C-level-P	29.088	26.154	12.759	21.729	74.703 %
T_0 -P	C-level-P	29.088	26.154	12.759	22.419	77.072 %
T_{50} -P	C-level-P	29.088	26.154	12.759	21.995	75.615 %
T_{90} -P	C-level-P	29.088	26.154	12.759	21.749	74.771 %
$T_{90} - T_0$ -P	C-level-P	29.088	26.154	12.759	23.238	79.887 %

Tabla 7.8: Uso del análisis de regresión para estimación de los parámetros promedio de programación. Se indica la media, mediana y desviación estándar de los C-levels promedio, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre (en porcentaje) que supone usar tales estimaciones.

en el origen, errores estándar de éstos, coeficiente de correlación, coeficiente de determinación y nivel de significación) y en la tabla 7.8 los resultados referidos a la inferencia de los niveles de programación promedios, a partir de los parámetros promedio que presentan una dependencia estadísticamente significativa, observados en los potenciales de acción compuesto.

Las gráficas de la figura 7.10 muestran la dispersión entre el nivel C promedio de programación para cada paciente, y los parámetros promedio T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ (aquellos que presentan una dependencia estadísticamente significativa). En las gráficas se muestra también el ajuste por regresión lineal de mínimos cuadrados y los intervalos de confianza del 95 % de los niveles C promedio. También se ha indicado el coeficiente de correlación r ,

el coeficiente de determinación R^2 y el nivel de significación p de los análisis de regresión correspondientes.

Comparando los análisis de regresión originales con los que utilizan valores promediados, se pueden realizar varias observaciones interesantes:

- Los coeficientes de correlación toman valores del mismo orden, aunque ligeramente mejores cuando se consideran valores promediados.
- Los niveles de significación son bastante peores cuando se consideran valores promediados, ya que el número de casos considerados en la estadística es muy inferior. La dependencia entre niveles C de programación promediados y los parámetros T , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$ de los potenciales de acción compuesto promediados es estadísticamente significativa en todos los casos.
- Los coeficientes de incertidumbre presentan valores excesivamente altos como para pensar en la aplicación de los parámetros promediados de los potenciales para la inferencia de los niveles C de programación promedios.

Por tanto, este análisis sugiere que es necesario aislar o eliminar la variabilidad asociada a las características específicas de los pacientes para poder extraer información que relacione de forma más precisa los potenciales evocados y los mapas de programación.

7.5.3. Análisis basado en normalización de la variabilidad

Para suprimir la variabilidad asociada a las características de los pacientes se puede realizar una normalización de los niveles C correspondientes a cada electrodo, dividiéndolos por el nivel C promedio del paciente. Los parámetros considerados que describen el comportamiento del potencial de acción compuesto (A_{max} , T , A , T_0 , T_{50} , T_{90} y $T_{90}-T_0$) pueden ser también normalizados dividiéndolos por los valores promedio de cada paciente. Esta doble normalización (de parámetros de las curvas de crecimiento y de niveles C de programación) tiende a eliminar la variabilidad inter-paciente, y aunque presenta el inconveniente de que se pierde la información relativa a los niveles C promedio, permitirá una estimación más precisa de los valores de los C -levels específicos de cada electrodo en relación al valor promedio, es decir, permitirá realizar un balanceo más preciso de los niveles C .

7.5. RELACIÓN ENTRE PROGRAMACIÓN Y LAS CURVAS DE CRECIMIENTO DE AMPLITUD 245

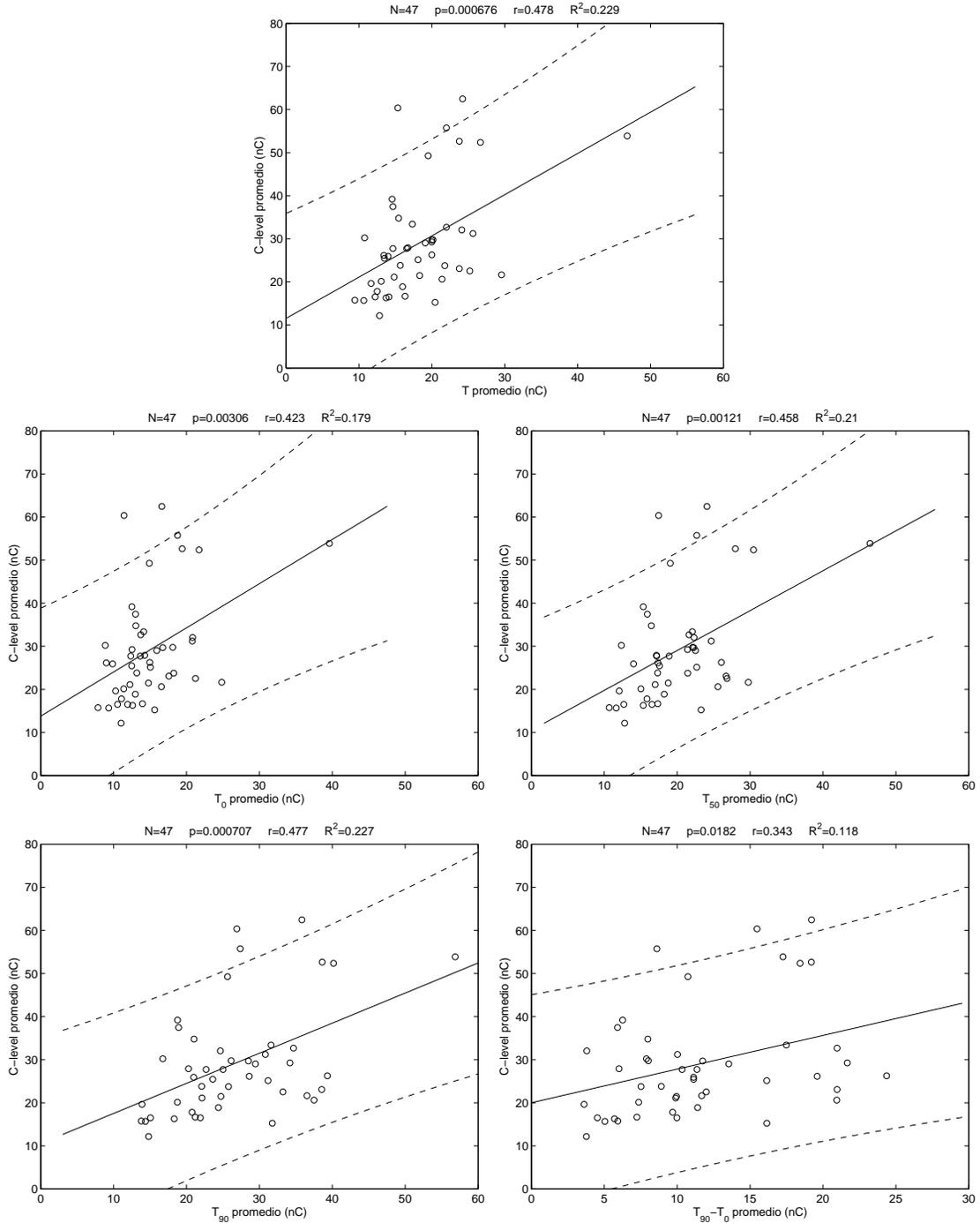


Figura 7.10: Relación entre el nivel C promedio de programación y los parámetros T (arriba), T_0 (medio-izquierda), T_{50} (medio-derecha), T_{90} (abajo-izquierda) y $T_{90}-T_0$ (abajo-derecha) promedios. Se incluye la recta del ajuste por regresión (línea continua) y los intervalos de confianza del 95 % (línea discontinua).

x	y	N	a	SE(a)	b	SE(b)	r	R²	p
A_{max} -N	C-level-N	134	-0.039	0.045	1.04	0.042	-0.162	0.026	0.061
A-N	C-level-N	134	-0.039	0.044	1.039	0.041	-0.165	0.027	0.056
T-N	C-level-N	134	0.311	0.099	0.689	0.098	0.486	0.237	2.546e-9
T_0 -N	C-level-N	134	0.222	0.089	0.778	0.088	0.405	0.164	1.241e-6
T_{50} -N	C-level-N	134	0.350	0.104	0.650	0.103	0.513	0.263	2.353e-10
T_{90} -N	C-level-N	134	0.257	0.094	0.743	0.092	0.439	0.193	1.137e-7
T_{90} - T_0 -N	C-level-N	134	0.035	0.047	0.965	0.044	0.135	0.018	0.119

Tabla 7.9: Resultados del análisis de regresión entre los parámetros normalizados considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C normalizados de programación.

x	y	estadísticos y			interv. conf. 95 %	
		media	mediana	desv. típ.	semianchura	nivel incert.
T -N	C-level-N	1.000	1.000	0.095	0.163	16.258 %
T_0 -N	C-level-N	1.000	1.000	0.095	0.170	17.017 %
T_{50} -N	C-level-N	1.000	1.000	0.095	0.159	15.973 %
T_{90} -N	C-level-N	1.000	1.000	0.095	0.167	16.721 %

Tabla 7.10: Uso del análisis de regresión para estimación de los parámetros normalizados de programación. Se indica la media, mediana y desviación estándar de los C -levels normalizados, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre (en porcentaje) que supone usar tales estimaciones.

La tabla 7.9 representa para los análisis de regresión con variables normalizadas, las estimaciones de los parámetros de ajuste a y b con sus respectivos errores estándar, los coeficientes de correlación r , de determinación R^2 y el nivel de significación p . La tabla 7.10 muestra, para cada análisis de regresión realizado con los parámetros que presentan una dependencia estadísticamente significativa, la media, mediana y desviación estándar de la variable inferida, la semianchura del intervalo de confianza del 95 % y la incertidumbre en la estimación relativa a la media, calculadas para el punto de incertidumbre mínima. Puede observarse que los C -levels normalizados pueden estimarse con un error cercano al 16 % en el 95 % de los casos.

Las gráficas de la figura 7.11 representan los niveles C de programación normalizados en función de los parámetros normalizados asociados a las curvas de crecimiento de la ampli-

tud, que presentan una dependencia estadística. En las gráficas se ha indicado el coeficiente de correlación r , el coeficiente de determinación R^2 , el nivel de significación p , y se ha representado, además, la recta de regresión y los intervalos de confianza del 95 % para los C -levels normalizados.

Podemos observar en estas gráficas, que mediante la normalización obtenemos una significación muy buena, con coeficientes de correlación más altos que cuando no se realizaba normalización. Los intervalos de confianza del 95 % son bastante más estrechos, lo que permitirá, a partir de los parámetros normalizados de las curvas de crecimiento del potencial de acción compuesto, realizar un balanceo razonable entre canales para los niveles C en el mapa de programación.

En las tablas 7.11 y 7.12 se presenta un resumen que incluye los análisis de regresión estudiados en este capítulo con el objeto de facilitar la comparación de los resultados obtenidos en los distintos casos.

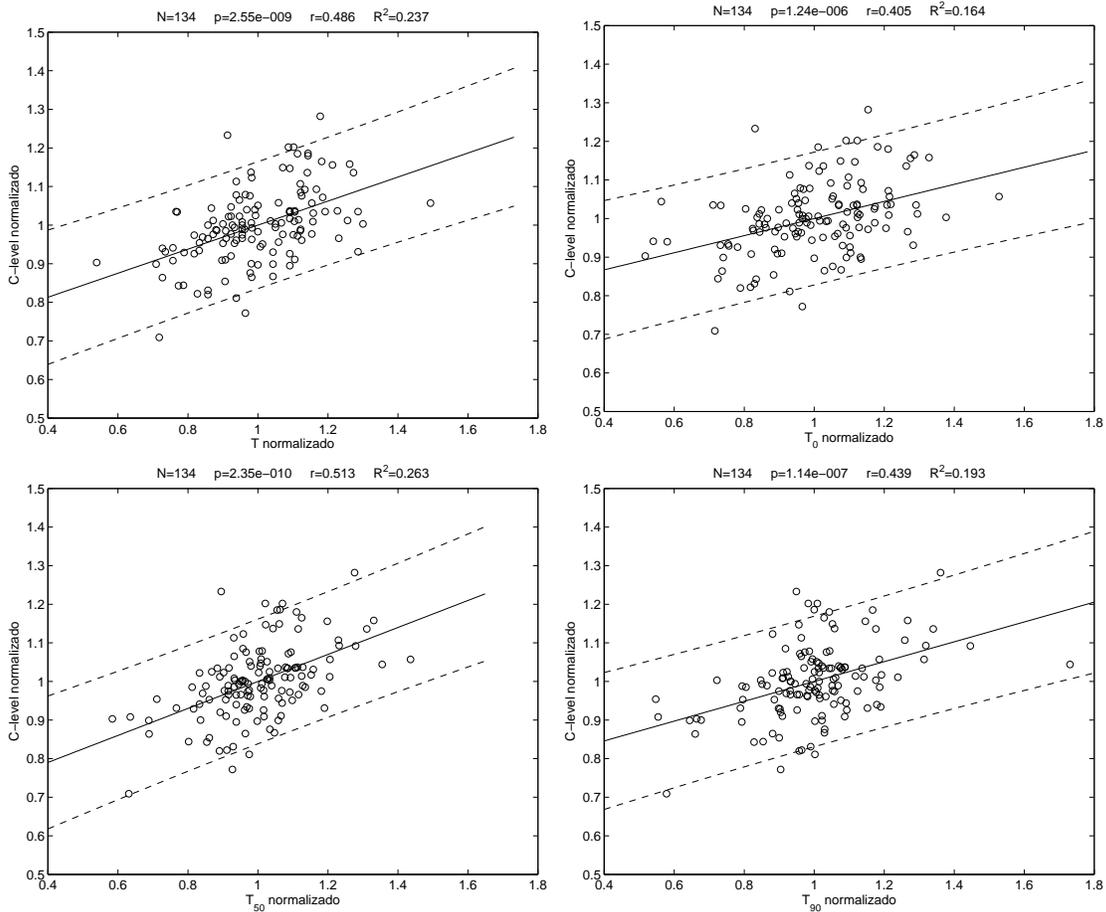


Figura 7.11: Relación entre el nivel C normalizado de programación y los parámetros T (arriba-izquierda), T_0 (arriba-derecha), T_{50} (abajo-izquierda) y T_{90} (abajo-derecha) normalizados. Se incluye la recta del ajuste por regresión (línea continua) y los intervalos de confianza del 95 % (línea discontinua).

x	y	N	a	SE(a)	b	SE(b)	r	R²	p
A_{max}	C-level	134	0.008	4.074	26.53	0.010	0.138	0.019	0.113
A	C-level	134	0.003	4.108	27.90	0.009	0.067	0.005	0.438
T	C-level	134	0.817	5.988	14.29	0.308	0.423	0.178	3.617e-7
T_0	C-level	134	0.807	5.941	17.24	0.374	0.355	0.126	2.601e-5
T_{50}	C-level	134	0.801	6.604	13.23	0.314	0.409	0.167	9.376e-7
T_{90}	C-level	134	0.558	6.059	14.46	0.215	0.414	0.172	6.441e-7
$T_{90}-T_0$	C-level	134	0.790	6.529	28.43	6.121	0.023	5.145e-4	0.795
A_{max} -P	C-level-P	47	0.017	7.944	23.59	0.022	0.234	0.055	0.114
A -P	C-level-P	47	0.009	8.126	25.57	0.019	0.149	0.022	0.319
T -P	C-level-P	47	0.957	10.46	11.52	0.539	0.478	0.229	6.764e-4
T_0 -P	C-level-P	47	1.025	10.63	13.79	0.673	0.423	0.179	3.057e-3
T_{50} -P	C-level-P	47	0.925	11.57	10.53	0.550	0.458	0.210	1.212e-3
T_{90} -P	C-level-P	47	0.698	11.02	10.55	0.395	0.477	0.227	7.066e-4
$T_{90}-T_0$ -P	C-level-P	47	0.781	8.439	20.00	0.655	0.343	0.118	0.018
A_{max} -N	C-level-N	134	-0.039	0.045	1.04	0.042	-0.162	0.026	0.061
A -N	C-level-N	134	-0.039	0.044	1.039	0.041	-0.165	0.027	0.056
T -N	C-level-N	134	0.311	0.099	0.689	0.098	0.486	0.237	2.546e-9
T_0 -N	C-level-N	134	0.222	0.089	0.778	0.088	0.405	0.164	1.241e-6
T_{50} -N	C-level-N	134	0.350	0.104	0.650	0.103	0.513	0.263	2.353e-10
T_{90} -N	C-level-N	134	0.257	0.094	0.743	0.092	0.439	0.193	1.137e-7
$T_{90}-T_0$ -N	C-level-N	134	0.035	0.047	0.965	0.044	0.135	0.018	0.119

Tabla 7.11: Resumen de los resultados del análisis de regresión entre los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de programación.

x	y	estadísticos y			interv. conf. 95 %	
		media	mediana	desv. típ.	semianchura	nivel incert.
T	C -level	29.217	26.731	12.988	22.984	78.667 %
T_0	C -level	29.217	26.731	12.988	23.712	81.158 %
T_{50}	C -level	29.217	26.731	12.988	23.145	79.218 %
T_{90}	C -level	29.217	26.731	12.988	23.082	79.000 %
T -P	C -level-P	29.088	26.154	12.759	21.729	74.703 %
T_0 -P	C -level-P	29.088	26.154	12.759	22.419	77.072 %
T_{50} -P	C -level-P	29.088	26.154	12.759	21.995	75.615 %
T_{90} -P	C -level-P	29.088	26.154	12.759	21.749	74.771 %
T_{90} - T_0 -P	C -level-P	29.088	26.154	12.759	23.238	79.887 %
T -N	C -level-N	1.000	1.000	0.095	0.163	16.258 %
T_0 -N	C -level-N	1.000	1.000	0.095	0.170	17.017 %
T_{50} -N	C -level-N	1.000	1.000	0.095	0.159	15.973 %
T_{90} -N	C -level-N	1.000	1.000	0.095	0.167	16.721 %

Tabla 7.12: Resumen de los resultados del análisis de regresión para estimación de los niveles C de programación a partir de los parámetros considerados de las curvas de crecimiento de amplitud del potencial de acción compuesto.

Parte V

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Capítulo 8

Aplicación en un programa de implantes cocleares

En el capítulo 6 se analizó la distribución del período refractario de las neuronas que intervienen en la generación del potencial de acción compuesto y en el capítulo 7 se valoró la relación existente entre el potencial de acción compuesto y la programación del procesador de voz del implante coclear.

En este capítulo, profundizaremos en la principal aplicación del potencial de acción compuesto, estudiando cómo se puede utilizar la información procedente de la exploración para el ajuste del procesador, discutiendo las posibilidades y limitaciones del potencial de acción compuesto y sus aplicaciones clínicas en un programa de implantes cocleares. Previamente a esto, realizaremos un repaso a la bibliografía existente, comparando los resultados obtenidos en los capítulos 6 y 7, con los obtenidos en estudios similares.

8.1. Trabajos previos sobre la estimación del período refractario

Diversos estudios han analizado las propiedades de refracción utilizando el paradigma masker-probe. En 1984, Hartmann, analizando los resultados de una fibra de gato, encontró una excitabilidad reducida con intervalos entre pulsos (IPI) inferiores a 5 ms [Hartmann1984]. Dynes (1996) confirmó estos resultados, analizando 8 fibras. Él también comentó que el

período de refracción absoluto (parámetro T_0) era de unos 0.5 ms, y el tiempo medio de recuperación (parámetro T_{50}) estaba entre 0.6 y 0.7 ms [Dynes1996].

Bruce en 1999, mediante un modelo estocástico del nervio auditivo estimulado eléctricamente, estimó el valor mínimo del período refractario en 0.7ms, con un tiempo medio de recuperación de 1.3 ms [Bruce1999]. En el año 2000, Cartee propuso un modelo sobre la excitabilidad de la cóclea [Cartee2000]. Estimó el tiempo medio de recuperación en 2 ms para temperaturas superiores a 21 grados centígrados, encontrando neuronas en refracción hasta los 4 ms. Para temperaturas inferiores a 21 grados centígrados, estimó un tiempo medio de recuperación de 3 ms, con neuronas sin responder hasta con intervalos entre pulsos de 5 ms.

Resumiendo, se asume que el período de refracción es como mucho de 5 ms, y que las neuronas más rápidas permanecen en refracción un tiempo comprendido entre 0.3 ms [Stypulkowski1984] [Miller2000] y 0.5 ms [Brown1990a] [Brown1994] [Sainz2005a]. Por lo tanto, nuestros resultados (parámetro T_0 igual a 812.3 μ s y parámetro T_{50} igual a 1539.4 μ s) están en concordancia con los obtenidos por otros autores.

8.2. Trabajos previos sobre la programación del procesador de voz

Para programar el implante coclear sería muy útil disponer de una medida objetiva que proporcione, de una manera fiable, el mapa de programación del procesador de voz. Esta necesidad es más evidente cuando hablamos de niños o pacientes poco colaboradores. A continuación se realiza un repaso bibliográfico de la relación entre potencial de acción compuesto y el mapa de programación, comparando los resultados obtenidos en este trabajo con los obtenidos por otros autores. También se analizan los resultados obtenidos con otras medidas objetivas.

8.2.1. Comparación con otros estudios sobre potencial de acción compuesto

En los últimos años se han realizado numerosos estudios en los que se relacionan los niveles de programación con los registros del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente.

camente, ya que los sistemas de registro de este potencial se han integrado en los principales sistemas de implante coclear. Así, la obtención de estos registros resulta bastante sencilla (en comparación con el equipo necesario para el registro de potenciales del tronco o del reflejo estapedial). Esto ha favorecido la realización de un gran número de trabajos de investigación sobre el potencial de acción compuesto.

Aunque en este trabajo no se ha comprobado la correlación entre los umbrales de aparición del potencial de acción compuesto y los T -levels, existe una gran dispersión entre los resultados que muestran diversos estudios. Así, el coeficiente de correlación puede variar entre $r=0.5$ y $r=0.9$ [Brown2000] [Cullington2000] [DiNardo2003] [Franck2001] [Hughes2000] [Polak2005] [Smooenburg2002] [Thai-Van2001].

La correlación entre los umbrales ECAP y los niveles C varía todavía más según los estudios. Brown, analizando la respuesta de 44 niños (considerando de 4 a 5 electrodos por paciente), encuentra un coeficiente de correlación moderado, $r = 0.565$ ($p < 0.001$) [Brown2000]. Cullington, con 55 electrodos de sólo 8 sujetos, obtuvo $r = 0.6861$ ($p < 0.001$) [Cullington2000]. También destaca que para el 40 % de los electrodos analizados (22), el umbral necesario para alcanzar el registro ECAP es superior al máximo nivel de confort (C -level), lo que dificulta el registro de este potencial. Di Nardo muestra resultados más optimistas. Analizando la respuesta de 12 pacientes, obtuvo una correlación entre el umbral ECAP y el parámetro C -level más elevada ($r=0.721$, $p < 0.05$) [DiNardo2003]. Polak, considerando la respuesta de 30 pacientes, obtiene un coeficiente de correlación todavía mayor ($r=0.85$, $p < 0.005$) [Polak2005]. Hughes, en colaboración con Brown, analizó la respuesta de 18 pacientes adultos. Encontró un coeficiente de correlación mayor para pacientes adultos ($r=0.715$ frente a $r=0.565$ para los niños [Brown2000])[Hughes2000]. Ambos ponen de manifiesto que debido a la gran variabilidad entre paciente que existe, programar exclusivamente considerando los registros ECAP puede ser un gran error, proponiendo la combinación con medidas subjetivas [Brown2000][Hughes2000]. Los resultados obtenidos por McKay confirman la necesidad de usar, adicionalmente, respuestas subjetivas del paciente para realizar una buena programación del implante [McKay2005].

Otros autores son bastante más pesimistas respecto a la inferencia del nivel C a partir de los umbrales ECAP. Thai-Van, considerando los registros de 23 niños, obtiene una correlación relativamente elevada a los 12 meses post-implante, pero no así en el momento de la primera programación, sobre todo para los electrodos basales. Él afirma que durante los

primeros meses hay que tener cuidado al interpretar la medida del potencial de acción compuesto, ya que el estímulo que genera el potencial, transportado por el nervio auditivo, puede no provocar una correcta percepción auditiva [Thai-Van2001]. Smoorenburg defiende que los niveles C no pueden inferirse a partir de los umbrales ECAP, obteniendo un coeficiente de correlación $r=0.39$ [Smoorenburg2002]. Franck obtiene, para 20 pacientes, un coeficiente de correlación todavía inferior ($r=0.1$, $p < 0.05$) [Franck2001].

Resumiendo, según la literatura, el mejor método para predecir los niveles C es usar el umbral ECAP, junto con respuestas subjetivas del paciente. En este trabajo, proponemos que la verdadera utilidad del potencial de acción compuesto puede estar en el balanceo de los distintos canales del implante coclear [Morsnowski2005].

8.2.2. Comparación con otras medidas electrofisiológicas objetivas

En este trabajo se ha analizado la aplicación del registro del potencial de acción compuesto en la programación de los sistemas de implante coclear. Existen, sin embargo, distintas medidas electrofisiológicas objetivas, como los potenciales del tronco cerebral (EABR) o el reflejo estapedial (ESRT), cada uno de ellas con unas características específicas, que pueden hacer recomendable una u otra exploración en determinadas circunstancias.

Comparación con estudios de nuestro grupo

En nuestro grupo de trabajo, se han realizado estudios previos de medidas electrofisiológicas objetivas en pacientes portadores de implante coclear. Estos estudios analizan los potenciales del tronco cerebral en las modalidades de estimulación simple (EABR, presentando la estimulación únicamente en un electrodo [Ruiz2002a]) y de estimulación múltiple (ME-EABR, presentando la estimulación en un grupo de electrodos [Rodriguez2004]). También se analiza la medida del reflejo estapedial [Vargas2005]. A continuación realizaremos una comparación de los resultados proporcionados por las distintas medidas.

- El estudio sobre potenciales del tronco cerebral con estimulación simple [Ruiz2002a] [Ruiz2002] [Ruiz2004], trató de relacionar, en primer lugar, los niveles C con los umbrales de la onda V (la más consistente) del registro de los potenciales. El estudio, realizado sobre 189 electrodos de 21 pacientes adultos, proporcionó un coeficiente de

correlación $r=0.458$ al relacionar los umbrales con los niveles C (con un nivel de incertidumbre del 126.4 %). Estos análisis indicaban una dependencia estadística clara ($p=3.81e-11$), pero el nivel de incertidumbre era excesivamente alto para una estimación fiable de los niveles de programación. Para eliminar la variabilidad interpaciente, se repitió el análisis aplicando normalización de las variables (umbrales de los potenciales y niveles de programación). En este nuevo análisis se encontró, para el nivel C normalizado, una dependencia estadísticamente significativa ($p < 1e-16$), con un mejor coeficiente de correlación ($r=0.714$) y un nivel de incertidumbre inferior (20.0 %).

- El estudio de los potenciales del tronco con estimulación multielectrodo [Rodríguez2004] [Rodríguez2004a], trataba de determinar los niveles de programación promedio C -P a partir de los umbrales de los potenciales del tronco obtenidos con estimulación multielectrodo. En este caso, el estudio se realizó sobre 32 pacientes. En el caso del C promedio, se encontró una dependencia estadísticamente significativa ($p=7.377e-16$), con un coeficiente de correlación ($r=0.943$) y un nivel de incertidumbre del 41.0 %.
- En el estudio sobre el reflejo estapedial [Vargas2002] [Vargas2005], se estimaron los niveles C globales y los niveles C normalizados, haciendo uso del umbral del reflejo estapedial. Respecto a los niveles C globales, se encontró un coeficiente de correlación ($r=0.82$) y un nivel de incertidumbre del 89.71 %. Respecto a los niveles normalizados, el coeficiente de correlación era inferior ($r=0.785$), pero el nivel de incertidumbre era también inferior (12.69 %).
- En esta tesis se ha estudiado la relación entre los niveles C de programación y los umbrales del potencial de acción compuesto. Para los niveles globales, se ha encontrado un coeficiente de correlación ($r=0.423$). Aunque existe una dependencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), el nivel de incertidumbre (78.667 %) es excesivamente alto para una estimación fiable de los niveles C . Con respecto a niveles normalizados, sí encontramos niveles de incertidumbre mucho más reducidos (15.973 %), con coeficientes de correlación algo más elevados ($r=0.513$).

En la tabla 8.1 se comparan los resultados (coeficientes de correlación y niveles de incertidumbre) proporcionados por los distintos estudios: potenciales del tronco (EABR), potenciales del tronco con estimulación multielectrodo (ME-EABR), reflejo estapedial (ESRT)

Variables	coeficientes de correlación r				niveles de incertidumbre			
	EABR	ME-EABR	ESRT	ECAP	EABR	ME-EABR	ESRT	ECAP
C -level	0.458	-	0.8206	0.423	126.4 %	-	89.71 %	78.667 %
C -level-P	0.493	0.943	0.83	0.478	138.3 %	41.0 %	83.60 %	74.703 %
C -level-N	0.714	-	0.7858	0.513	20 %	-	12.69 %	15.973 %

Tabla 8.1: Comparación de los resultados proporcionados por las distintas medidas electrofisiológicas.

y potencial de acción compuesto (ECAP). Analizando los resultados de esta tabla, podemos concluir:

1. Los potenciales del tronco cerebral evocados con estimulación convencional en electrodo único permiten el balanceo de niveles C (con una precisión aceptable) pero no permiten la estimación de los niveles C globales. Por el contrario, los potenciales del tronco evocados con estimulación en electrodo múltiple, no permiten el balanceo de canales (por no proporcionar datos específicos para cada electrodo) pero proporcionan una aproximación aceptable a los niveles de programación promedio. Así, combinando ambos procedimientos es posible aproximar el mapa de programación (tanto niveles globales como balanceo de canales).
2. Los potenciales evocados, el test de reflejo estapedial y los potenciales de acción compuesto, permiten verificar la funcionalidad de los electrodos y ofrecen estimaciones de los niveles de programación con niveles de incertidumbre adecuados para balancear (inferiores al 20 %) e insuficientes para una estimación precisa de los mapas de programación completos.
3. Los registros del reflejo estapedial proporcionan estimaciones ligeramente mejores que los registros de los potenciales evocados y del potencial de acción compuesto, tanto de los niveles C como de los niveles C normalizados.
4. El potencial de acción compuesto es la técnica que proporciona peores resultados. Esta correlación más reducida puede estar justificada por tratarse de una respuesta más periférica.

En cualquier caso, ninguna de las medidas objetivas por sí sola permite una estimación precisa de los niveles de programación, si bien cada una de ellas aporta una cierta información que puede resultar de utilidad, sobre todo, si añadimos la información proveniente de medidas subjetivas del paciente.

Comparación con otros estudios

En la literatura podemos encontrar bastantes publicaciones sobre medidas electrofisiológicas objetivas en pacientes con implante coclear. Algunos autores relacionan los umbrales de los potenciales evocados del tronco cerebral con el nivel C de programación. Por ejemplo, Brown encuentra un coeficiente de correlación $r=0.54$ [Brown1999]. En un trabajo posterior, este mismo autor indica que obtiene resultados similares al inferir los niveles C a partir del umbral ECAP o del umbral EABR [Brown2000].

Estudios comparativos ponen de manifiesto que el umbral del reflejo estapedial se correlaciona mejor con los niveles de programación, que el umbral ECAP. Así, Polak encuentra un coeficiente de correlación entre niveles C y umbrales del potencial de acción compuesto $r=0.85$, mientras que el coeficiente de correlación con los umbrales del reflejo estapedial es $r=0.93$ (estudio realizado sobre 30 pacientes) [Polak2005]. Caner observa también mayor correlación con el reflejo estapedial que con el potencial de acción compuesto, e incluso apreció que los pacientes preferían los mapas de programación basados en el umbral de reflejo estapedial a los mapas basados en el umbral del potencial de acción compuesto [Caner2005].

Aunque con el potencial de acción compuesto, obtenemos unos resultados similares (o ligeramente inferiores) que con los potenciales del tronco, y mucho más desfavorables respecto al reflejo estapedial, debemos considerar lo siguiente:

- Los registros de potenciales evocados del tronco y de acción compuesto son generalmente más consistentes que los del reflejo, cuando la exploración se realiza bajo anestesia o sedación, debido al efecto de los fármacos anestésicos sobre el reflejo estapedial.
- Para pacientes con patologías del oído medio no es posible la obtención de registros del reflejo estapedial.
- El registro de potenciales evocados del tronco requiere la colocación de electrodos en

la superficie craneal. Por ello, cuando se realiza la exploración en niños sin sedación, los pacientes prefieren el test de reflejo estapedial o el potencial de acción compuesto.

- El registro del potencial de acción compuesto, aunque es menos eficiente para su aplicación en la programación del procesador de voz, es la medida objetiva más cómoda y fácil de adquirir. El paciente sólo necesita colocarse una bobina similar a la utilizada por su implante. Además, éste no necesita permanecer en reposo para el registro del potencial, beneficiándose de este hecho tanto niños como pacientes poco colaboradores.

8.3. Programación del procesador

Los registros del potencial de acción compuesto permiten verificar la funcionalidad de los distintos electrodos intracocleares. Por otra parte, la relación entre los umbrales y los niveles C indican las posibilidades y limitaciones de aplicación de estos potenciales, para inferir el mapa de programación.

8.3.1. Encendido de canales

Para que una canal del implante coclear sea funcional, el electrodo debe funcionar correctamente, generando los pulsos eléctricos de estimulación correspondientes. También requiere, por otra parte, que las terminaciones nerviosas del nervio auditivo en las inmediaciones del electrodo estimulador puedan excitarse con los pulsos eléctricos generados. Cuando un canal no es funcional (debido a lesiones cocleares o a problemas técnicos) la banda de frecuencias asignada a dicho canal no es percibida por el paciente, lo que da lugar a una pérdida de calidad en la audición. En estos casos, es necesario apagar el canal, de modo que las bandas de frecuencia se reasignen a los restantes canales activos, perdiéndose parte de la resolución frecuencial, pero proporcionando al paciente sensaciones auditivas para todas las frecuencias procesadas.

Las curvas de crecimiento de la amplitud del potencial de acción compuesto ayudan a decidir sobre la activación o desactivación de electrodos. Nuestros resultados indican que si un electrodo presenta respuesta ECAP, dicho electrodo debe permanecer activo, ya que la existencia del potencial verifica la funcionalidad del nervio auditivo en esa zona coclear. Sin

embargo, la no existencia de potencial no implica que ese electrodo deba permanecer apagado. Por ejemplo, encontramos pacientes con escasa experiencia auditiva, donde el umbral de aparición del potencial se encuentra por encima del máximo nivel de confort (*C*-level) [Cullington2000].

8.3.2. Ajuste de los niveles de programación

En este trabajo se ha analizado la relación entre el potencial de acción compuesto y los niveles *C* del mapa de programación del procesador de voz. Para ello, se han definido 4 parámetros en las curvas de crecimiento de amplitud (T , T_0 , T_{50} y T_{90}), que se relacionan con los niveles de programación. Para cada uno de estos parámetros, se han obtenido resultados parecidos, debido a la alta correlación que hay entre ellos. A continuación, se detalla la inferencia de los niveles *C* de programación.

Estimación de los *C*-levels globales

Para fijar el valor del nivel *C* de cada electrodo, la variable que mejor estimación proporciona es el parámetro T . El nivel de programación, con un intervalo de confianza del 95 %, vendría dado por la siguiente expresión:

$$C\text{-level} = 0,817 * T + 14,29 \pm 22,984 \quad (8.1)$$

expresando, tanto la variable T con el nivel *C* en nC.

Por tanto, la variable T permite inferir los niveles *C* de programación, pero con un error asociado muy grande, por lo que la estimación debe sólo considerarse como un valor orientativo.

Balanceo de canales

Motivado por la gran variabilidad interpaciente, obtenemos una gran imprecisión en los niveles *C* globales. Para reducir esta variabilidad se han normalizado, tanto los parámetros de las curvas de crecimiento como los niveles de programación, por los valores promedio de cada paciente. El mejor estimador del nivel *C* normalizado es el parámetro T_{50} -N. Esta estimación, con un intervalo de confianza del 95 %, vendrá dada por la siguiente expresión:

$$C\text{-level-N} = 0,350 * T_{50}\text{-N} + 0,650 \pm 0,159 \quad (8.2)$$

donde ninguna de las variables tiene unidades, por tratarse de variables normalizadas. Esta estimación tiene un nivel de incertidumbre mucho más reducido, y por tanto, resulta muy útil para estimar los niveles C normalizados. Estos niveles de programación no sirven para ajustar el procesador directamente, pero permiten establecer diferencias entre unos canales y otros (balanceo de canales), lo que supone una gran ayuda en la programación del procesador de voz del implante coclear.

8.3.3. Posibilidades y limitaciones de la exploración

Es necesario considerar las posibilidades y limitaciones de incorporar la exploración del potencial de acción compuesto en un programa de implantes cocleares.

En cuanto a las posibilidades, podemos destacar:

- La exploración sirve para evaluar la eficacia de los electrodos. La aparición de respuesta evocada conlleva a la conexión de ese canal en el mapa de programación.
- Permite estimar con un nivel de incertidumbre reducido los niveles C normalizados, lo que permite el balanceo entre canales.
- El registro del potencial de acción compuesto es un método rápido, cómodo para el paciente y muy sencillo de realizar. No es necesario anestesia ni que el paciente se encuentre relajado, lo que es una gran ventaja en el registro de niños o pacientes poco colaboradores.

En cuanto a las limitaciones, señalar:

- La no aparición de respuesta evocada no implica la desconexión de ese canal en el mapa de programación.
- No proporciona estimaciones fiables de los niveles C reales de programación o de los niveles C promedio.
- Debido a la proximidad temporal entre la estimulación y registro del potencial de acción compuesto, existe una gran posibilidad que el registro se encuentre afectado por

un importante artefacto de estimulación. Por ello, será necesario un post-procesado de la señal adquirida para tratar de reducir dicho artefacto. En esta tesis, proponemos el método de estimulación alternante generalizada con ajuste polinómico de orden 1 basado en calidad (alternating generalizado + Q-polinómico(ordén1)), como método óptimo para reducir el artefacto de estimulación.

Capítulo 9

Conclusiones y trabajo futuro

En esta tesis hemos analizado el registro del potencial de acción compuesto y sus posibles aplicaciones. En concreto, la estimación del período refractario y la programación del procesador del implante. En este último capítulo se resume el trabajo presentado, se indican las aportaciones más relevantes, las conclusiones y se sugieren posibles líneas de investigación futuras.

9.1. Resumen de la tesis

- Se ha realizado una pequeña revisión de la anatomía y fisiología de la audición humana, incluyendo oído externo, medio e interno, detallándose el proceso de audición tanto en sujetos normoyentes como en sujetos portadores de implante coclear.
- Se han descrito los conceptos básicos del implante coclear: componentes, funcionamiento, estrategias de codificación, etc., y sus posibilidades en el tratamiento de hipoacusias severas y profundas.
- Se han expuesto las principales medidas electrofisiológicas que se pueden realizar sobre pacientes portadores de implante coclear: test de integridad y telemetría de impedancias, potenciales del tronco cerebral, test del reflejo estapedial y registro del potencial de acción compuesto.
- Se ha descrito la población considerada en el estudio, en el contexto del programa de

implantes cocleares, describiendo el sistema de implante coclear utilizado y el procedimiento seguido para su programación.

- Se ha indicado el procedimiento utilizado en el registro del potencial de acción compuesto: equipo de estimulación y registro utilizados, tipo de estímulo, transferencia, almacenamiento y reducción de los datos. Los datos son representados mediante la implementación de un algoritmo de codificación sigma delta adaptativa con 1 bit de cuantización.
- Se han analizado los registros del potencial de acción compuesto para un conjunto de 59 pacientes, indicando los aspectos que permiten la identificación de este potencial.
- Se ha realizado un análisis de las distintas fuentes de artefacto y su efecto sobre el registro del potencial de acción compuesto. Por una parte, se ha analizado el efecto del artefacto no sincronizado y su reducción mediante la promediación. Por otra parte, se ha evaluado el efecto del artefacto de estimulación, síncrono con la estimulación, y sobre el que la promediación no tiene ningún efecto.
- Se ha indicado un modelo eléctrico que representa las principales características del artefacto de estimulación.
- Se ha desarrollado un método novedoso, basado en un modelo de mezcla de Gaussianas, que permite evaluar la calidad de un registro del potencial de acción compuesto.
- Mediante el método anterior, se han comparado los métodos más utilizados en la literatura para reducir el artefacto de estimulación en el registro del potencial de acción compuesto. Se han propuesto y evaluado métodos novedosos.
- Se han preparado las curvas de recuperación, como representación de la amplitud del potencial de acción compuesto, en función del intervalo de tiempo entre el pulso “masker” y el pulso “probe”. Para caracterizar el comportamiento de las curvas de recuperación, se ha ajustado cada curva mediante una función de tipo media sigmoide.
- Se han analizado los principales factores que intervienen en la morfología de las curvas de recuperación.

- Se ha realizado un análisis sobre el período de refracción de las neuronas que intervienen en la generación del potencial de acción compuesto, corroborando nuestros resultados con los obtenidos por otros autores.
- Se ha estudiado la relación existente entre el período refractario de las neuronas y el tiempo de uso del implante.
- Se han preparado las curvas de crecimiento de amplitud como representación compacta de los registros del potencial de acción compuesto. Al igual que con las curvas de recuperación, para caracterizar el comportamiento de las curvas de crecimiento, hemos ajustado cada curva mediante una función de tipo media sigmoide.
- Se ha analizado la relación entre los parámetros de las curvas de crecimiento de amplitud y el mapa de programación. Esta relación se ha estudiado tanto para decidir sobre el encendido o apagado de los electrodos, como para inferir los niveles C .
- Hemos establecido mediante regresión lineal, la relación entre los parámetros de las curvas de crecimiento y los niveles C de programación, encontrando que, en general, existe una dependencia estadísticamente significativa entre unos y otros. El error asociado a las estimaciones es excesivamente elevado como para inferir el nivel C de programación con una precisión aceptable.
- Se ha analizado la gran variabilidad interpaciente, como causa de la limitada aplicabilidad del potencial de acción compuesto en la programación del implante coclear.
- Se ha propuesto un análisis sobre parámetros normalizados, con el objeto de reducir la variabilidad inter-paciente. Este análisis muestra que el potencial de acción compuesto permite balancear los distintos canales, quedando el error acotado dentro de unos límites aceptables.
- Se ha comparado el estudio realizado con otros estudios sobre potencial de acción compuesto, discutiendo las similitudes, diferencias y las aportaciones de nuestro estudio con respecto a los trabajos previos.
- Se ha comparado el estudio realizado con otros estudios sobre la aplicación de distintas medidas electrofisiológicas en la programación del implante, poniendo de manifiesto las posibilidades y limitaciones que ofrece cada una de ellas.

9.2. Aportaciones de la tesis

Las principales aportaciones del estudio presentado en esta tesis sobre el registro del potencial de acción compuesto y sus aplicaciones, con respecto a estudios previos disponibles en la bibliografía, son las siguientes:

- La realización de un estudio sobre un elevado número de pacientes, 59, lo que permite obtener conclusiones significativas.
- La implementación de un algoritmo que permite evaluar la calidad de un registro del potencial de acción compuesto.
- La comparación, mediante este algoritmo, de los distintos métodos utilizados en la bibliografía para reducir el artefacto de estimulación en el registro de estos potenciales, junto con el desarrollo de nuevos métodos propuestos en este trabajo. Este análisis permite cuantificar las limitaciones y aportaciones de los distintos métodos.
- En cuanto a la aplicación de la exploración del potencial de acción compuesto en la estimación del período refractario de las neuronas que intervienen en su generación, se expone la disminución del período de refracción conforme aumenta el tiempo de uso del implante.
- El registro del potencial de acción compuesto permite verificar la funcionalidad de la estimulación de cada uno de los electrodos, ayudando a la decisión sobre su conexión o no.
- Con respecto a la programación del procesador de voz, en este trabajo hemos puesto de manifiesto la escasa utilidad práctica del potencial de acción compuesto, para inferir los niveles C globales de programación. Hemos encontrado en la variabilidad interpaciente la causa de la dispersión de los valores.
- La realización de un análisis estadístico sobre variables normalizadas. Este análisis se realiza normalizando tanto los parámetros de las curvas de crecimiento de amplitud como los niveles C de programación (dividiendo cada dato entre el valor promedio de cada paciente). El uso de variables normalizadas elimina parte de la variabilidad inter-paciente, mejorando la precisión de las estimaciones, lo que permite el balanceo de los niveles C de programación.

9.3. Conclusiones

- Reducción del artefacto de estimulación
 1. Los métodos de reducción del artefacto de estimulación basados en curvas de ajuste, mediante un criterio de mínimo error cuadrático medio no proporcionan, en general, buenos resultados.
 2. Los métodos de ajuste basados en calidad, tanto con curvas exponenciales como polinómicas, aunque proporcionan un elevado incremento de la calidad promedio del registro resultante, tienen el gran inconveniente de proporcionar falsas respuestas evocadas. El número de estas falsas respuestas aumenta conforme damos más grados de libertad a las curvas de ajuste. El único ajuste, basado en calidad, que no produce falsas respuestas, es el ajuste polinómico de orden 1.
 3. El método alternating generalizado + Q-polinomico(ordena1) ha sido seleccionado como el método óptimo, por los siguientes motivos: es el que proporciona una mayor calidad promedio, sin posibilidad de aparición de falsas respuestas y puede ser utilizado para la obtención de los registros, tanto en modo crecimiento de amplitud, como en modo recuperación.
 4. Aunque el método alternating-0nC-generalizado proporciona una ligera mejora respecto al método alternating generalizado + Q-polinomico(ordena1), es condición necesaria disponer de la respuesta adquirida con un nivel nulo de estimulación.
 5. Aunque el método masker-probe generalizadoB, supone una mejora considerable respecto al método alternating generalizado + Q-polinomico(ordena1), no ha sido seleccionado como método óptimo, debido a que no puede ser utilizado para obtener los registros en modo recuperación. Además, en este trabajo no disponemos de los registros necesarios para su implementación en la obtención de las curvas de crecimiento de la amplitud.
- Estimación del período refractario
 1. Con respecto al análisis realizado sobre el período refractario de las neuronas que intervienen en la generación del potencial de acción compuesto, nuestros resultados indican que para un mismo paciente y electrodo, existen neuronas rápidas

y neuronas lentas.

2. Existen electrodos donde todas las neuronas que intervienen en la generación del potencial presentan tiempos de refracción similares, y electrodos donde existe una gran dispersión del período de refracción.
 3. El promedio de los parámetros T_0 y T_{50} para los distintos electrodos y pacientes, es de $812.3 \mu\text{s}$ y $1539.4 \mu\text{s}$, respectivamente.
 4. Se puede observar como la mayor variación en el período refractario se produce a los 3 meses del encendido, y como a medida que aumenta la experiencia auditiva del paciente, el período refractario de las neuronas involucradas se va haciendo constante.
- Programación del procesador de voz
1. La aparición del potencial de acción compuesto indica que ese electrodo debe ser activado, mientras que su ausencia no conlleva, necesariamente, la desconexión de éste.
 2. El análisis estadístico realizado indica una clara correlación entre parámetros de las curvas de crecimiento de amplitud y los niveles C de programación THR. Sin embargo, los niveles de incertidumbre asociados a las estimaciones (rondando el 80 %) son excesivos para su aplicación clínica.
 3. El análisis estadístico de variables normalizadas permite la estimación de los niveles C normalizados (con niveles de incertidumbre en torno al 16 %), lo que permite el balanceo de los mapas de programación. Esta información permite facilitar el ajuste del procesador del implante, especialmente en el caso de los pacientes que proporcionan una información limitada.
 4. La comparación de nuestros resultados con otras medidas electrofisiológicas objetivas pone de manifiesto que:
 - Los resultados estadísticos obtenidos con el potencial de acción compuesto, aunque del mismo orden que para otras medidas objetivas, son ligeramente inferiores. Esta correlación más reducida puede estar justificada por tratarse de una respuesta más periférica.

- La información proporcionada por las distintas medidas electrofisiológicas objetivas resulta de gran utilidad como información complementaria, o en ausencia de información subjetiva por parte del paciente.
- La información proporcionada por las distintas medidas electrofisiológicas objetivas resulta insuficiente para un ajuste automático del procesador, con niveles de incertidumbre aceptables.

9.4. Trabajo futuro

Este trabajo proporciona aportaciones relevantes en el campo de las medidas electrofisiológicas objetivas en pacientes portadores de implante coclear, pero a la vez, abre nuevas líneas de investigación:

- Ampliar el estudio de los métodos masker-probe generalizados y alternating-0nC-generalizado, configurando el sistema de adquisición de los potenciales para que permita aplicar estos métodos a registros adquiridos en modo crecimiento de amplitud y de recuperación.
- Aumentar el número de pacientes en los que se ha realizado un estudio longitudinal, para obtener resultados más significativos respecto a la variación del período de refracción con el tiempo de uso del implante.
- Combinar varias medidas electrofisiológicas objetivas en la estimación del mapa de programación, lo que sin duda aprovecharía las ventajas de las distintas exploraciones y contribuiría a obtener estimaciones más precisas de los niveles de programación.

Apéndice A

Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación

Conjunto de 1652 registros

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	$\Delta\bar{Q}_A$	%	p
alternating convencional	1652	3.61	2.74	-	-	-
ak	1652	1.62	2.14	-1.99	90.68	<1e-16
ka	1652	1.40	2.16	-2.21	83.78	<1e-16
alternating generalizado	1652	6.75	2.52	3.14	0	<1e-16
alternating convencional + 0nC convencional	-	-	-	-	-	-
alternating convencional + 0nC generalizado	-	-	-	-	-	-
alternating generalizado + 0nC generalizado	-	-	-	-	-	-
alternating-0nC-generalizado	-	-	-	-	-	-
masker-probe convencional	-	-	-	-	-	-
masker-probe generalizadoA	-	-	-	-	-	-
masker probe generalizadoB	-	-	-	-	-	-
triphasic	-	-	-	-	-	-
alternating convencional + mse-exp	1652	3.29	1.46	-0.32	47.64	2.80e-5
alternating convencional + Q-1exp	1652	8.27	1.88	4.66	0	<1e-16
alternating convencional + Q-2exp	1652	8.66	2.00	5.05	0	<1e-16
alternating generalizado + mse-exp	1652	3.46	1.60	-0.15	47.52	3.78e-7
alternating generalizado + Q-1exp	1652	8.15	2.24	4.54	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-2exp	1652	8.32	2.03	4.71	0	<1e-16
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 1)	1652	3.40	1.72	-0.21	52.12	0.01
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 2)	1652	3.33	1.73	-0.28	50.91	5.30e-4
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 3)	1652	3.30	2.07	-0.31	53.51	1.78e-4
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 1)	1652	6.08	2.44	2.47	0	<1e-16
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 2)	1652	7.03	2.04	3.42	0	<1e-16
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 3)	1652	8.45	2.00	4.84	0	<1e-16
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 1)	1652	3.68	1.69	0.07	46.01	6.97e-10
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 2)	1652	3.38	1.46	-0.23	47.28	1.07e-4
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 3)	1652	3.43	1.88	-0.18	50.18	3.00e-3
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 1)	1652	7.51	2.34	3.90	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 2)	1652	8.37	1.95	4.76	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 3)	1652	9.44	1.59	5.83	0	<1e-16

Tabla A.1: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p .

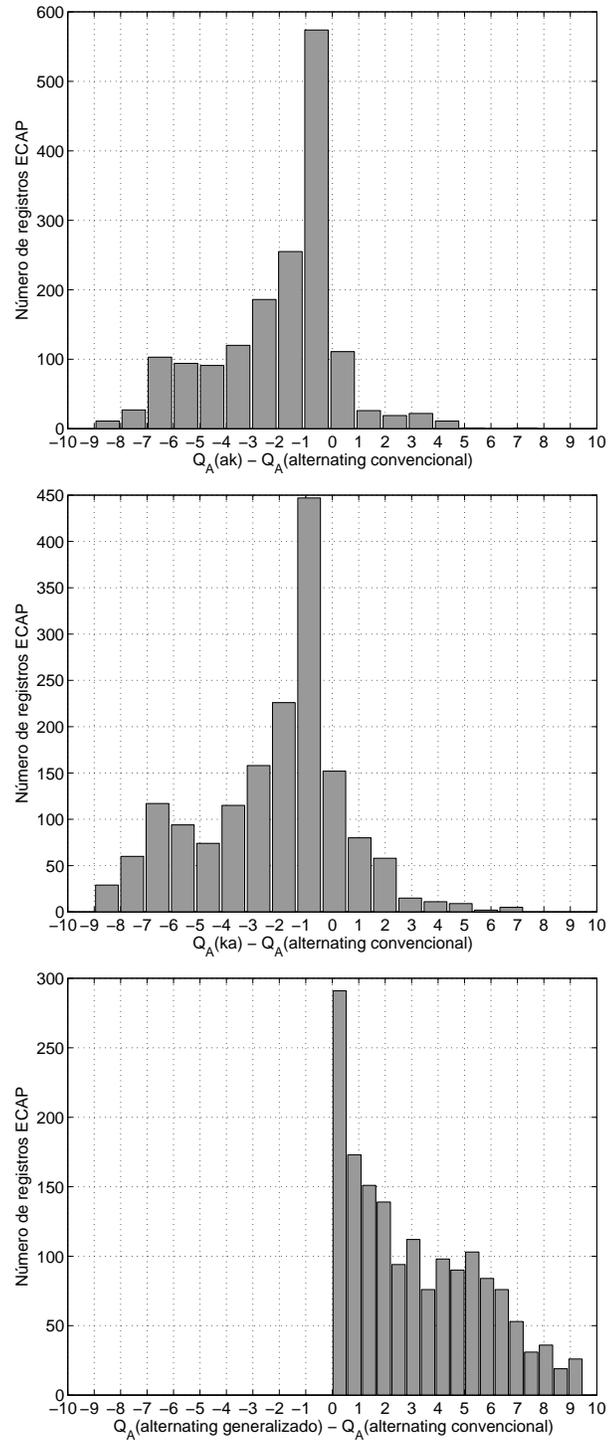


Figura A.1: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación ak (arriba), ka (medio) y *alternating generalizado* (abajo), respecto a *alternating convencional*, para 1652 registros ECAP.

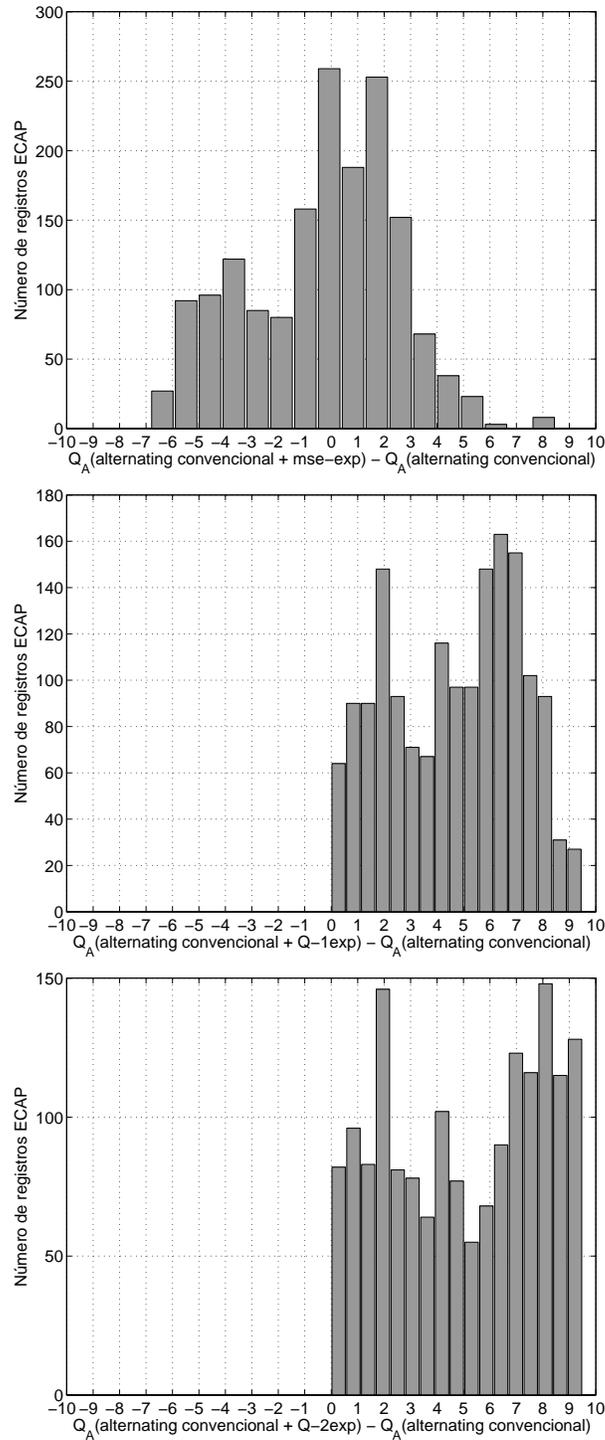


Figura A.2: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.

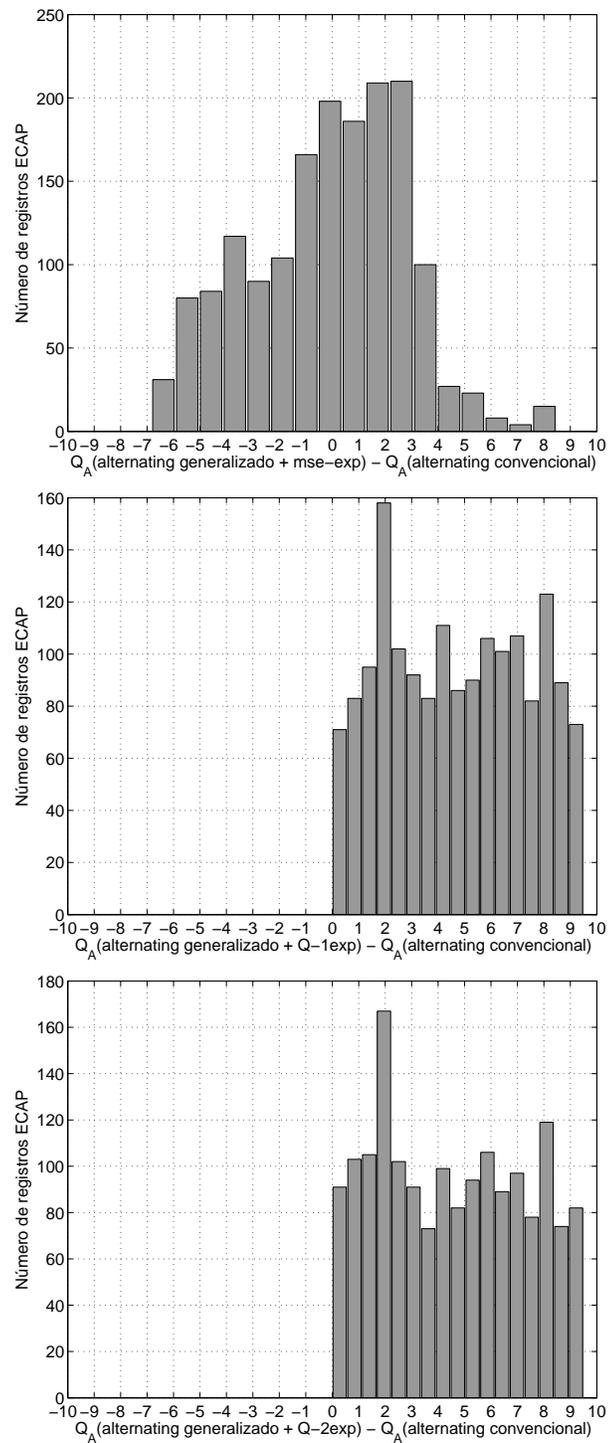


Figura A.3: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

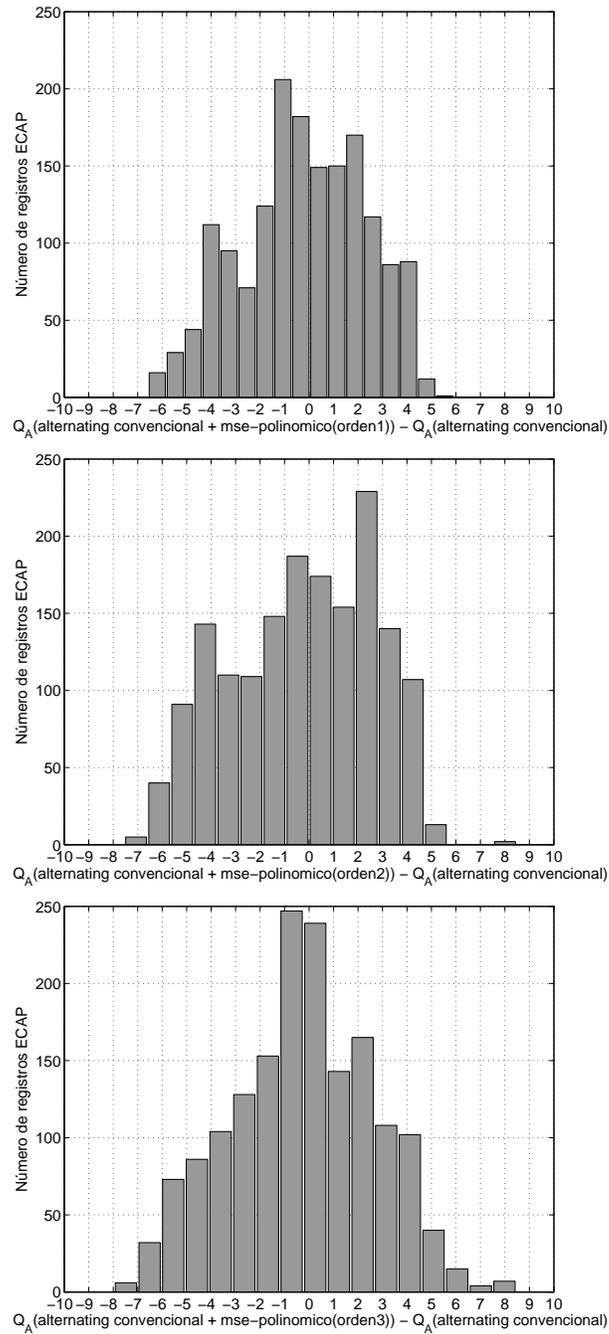


Figura A.4: Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (*mse-polinomico*) a 1652 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

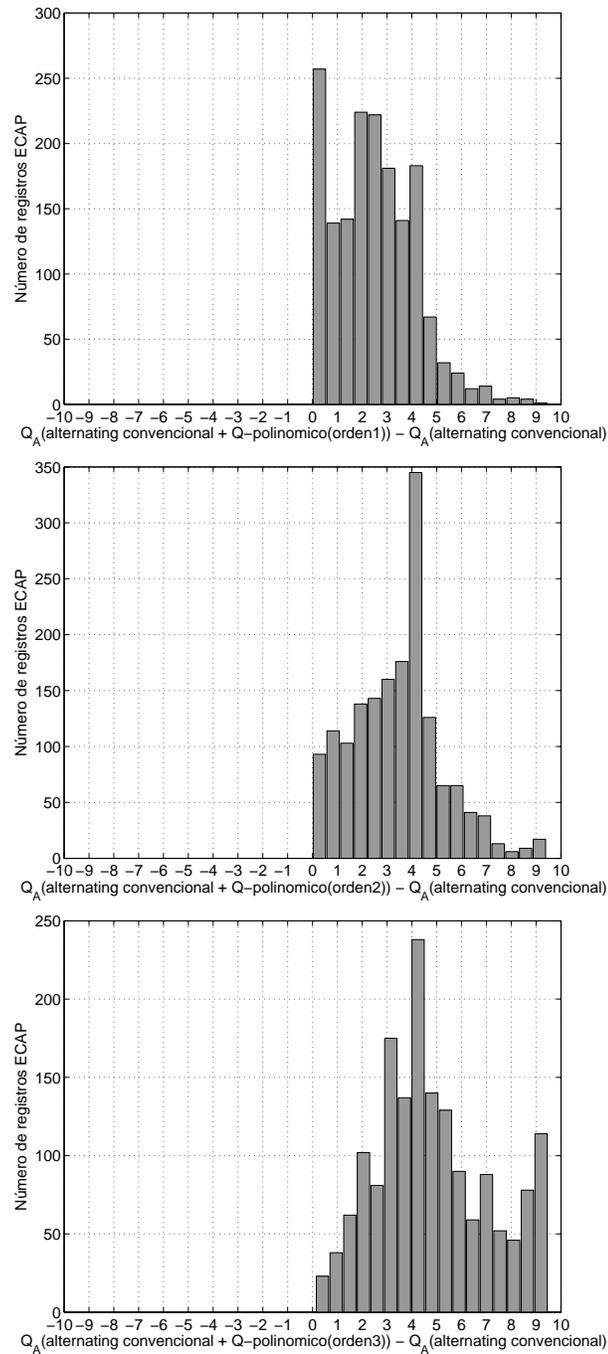


Figura A.5: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1652 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.

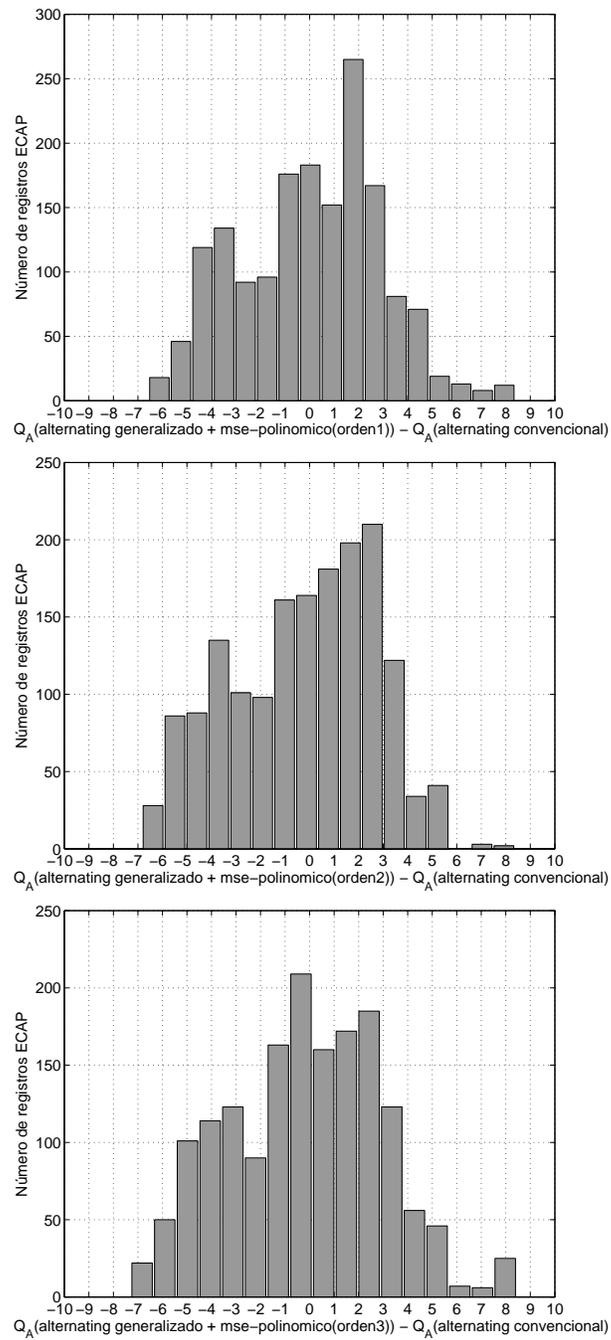


Figura A.6: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1652 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

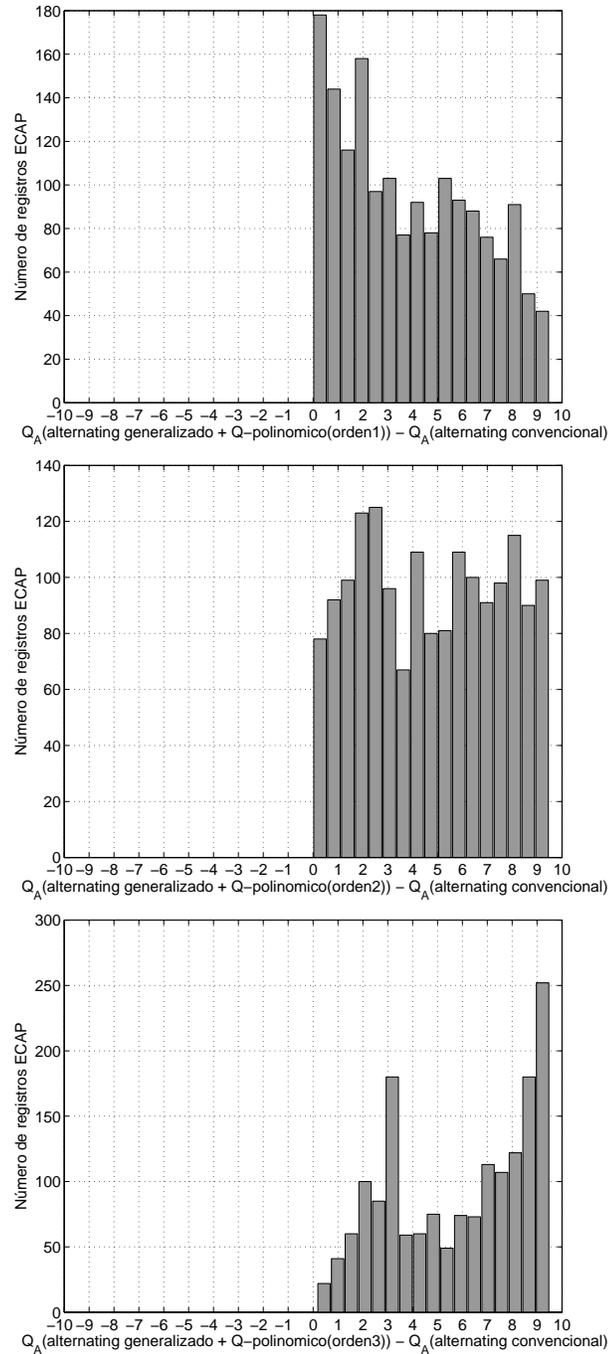


Figura A.7: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1652 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

Conjunto de 1380 registros

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	$\Delta\bar{Q}_A$	%	p
alternating convencional	1380	1.61	2.50	-	-	-
ak	1380	0.86	1.69	-0.75	60.95	<1e-16
ka	1380	0.69	1.53	-0.92	78.48	<1e-16
alternating generalizado	1380	3.67	3.39	2.06	0	<1e-16
alternating convencional + 0nC convencional	1380	2.82	3.06	1.21	24.71	<1e-16
alternating convencional + 0nC generalizado	1380	3.38	3.15	1.77	15.36	<1e-16
alternating generalizado + 0nC generalizado	1380	2.78	2.86	1.17	30.07	<1e-16
alternating-0nC-generalizado	1380	5.37	3.21	3.76	1.81	<1e-16
masker-probe convencional	-	-	-	-	-	-
masker-probe generalizadoA	-	-	-	-	-	-
masker probe generalizadoB	-	-	-	-	-	-
triphasic	-	-	-	-	-	-
alternating convencional + mse-exp	1380	1.96	1.96	0.35	55.72	4.36e-5
alternating convencional + Q-1exp	1380	5.57	3.17	3.96	0	<1e-16
alternating convencional + Q-2exp	1380	6.62	3.19	5.01	0	<1e-16
alternating generalizado + mse-exp	1380	2.24	1.98	0.63	47.25	<1e-16
alternating generalizado + Q-1exp	1380	5.75	3.32	4.14	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-2exp	1380	5.96	3.21	4.35	0	<1e-16
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 1)	1380	1.80	1.88	0.19	45.07	3.07e-7
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 2)	1380	1.74	1.93	0.13	57.98	0.03
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 3)	1380	1.60	1.88	-0.01	58.99	0.009
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 1)	1380	3.78	2.56	2.17	0	<1e-16
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 2)	1380	5.62	2.14	4.01	0	<1e-16
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 3)	1380	6.69	2.42	5.08	0	<1e-16
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 1)	1380	2.19	2.08	0.58	37.97	5.49e-11
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 2)	1380	2.22	2.02	0.61	53.26	2.95e-12
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 3)	1380	2.34	2.16	0.73	44.20	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 1)	1380	4.76	3.20	3.15	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 2)	1380	6.68	2.61	5.07	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 3)	1380	7.87	2.55	6.26	0	<1e-16

Tabla A.2: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p .

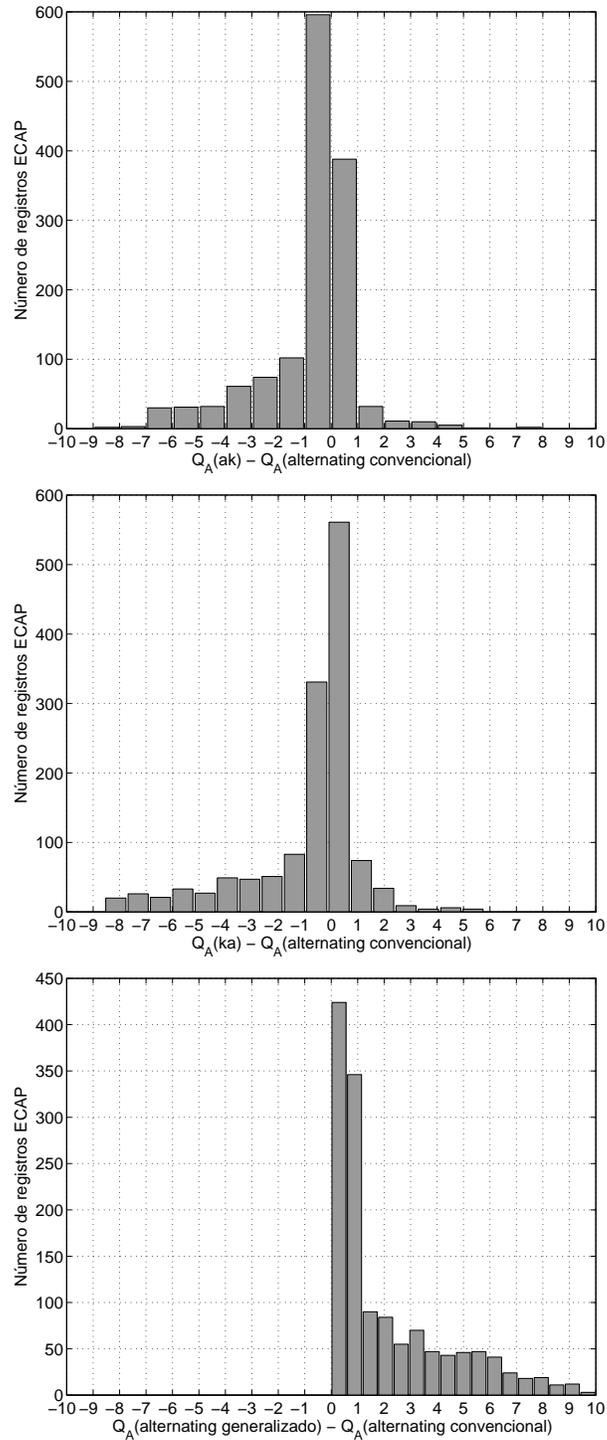


Figura A.8: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación ak (arriba), ka (medio) y *alternating generalizado* (abajo), respecto a *alternating convencional*, para 1380 registros ECAP.

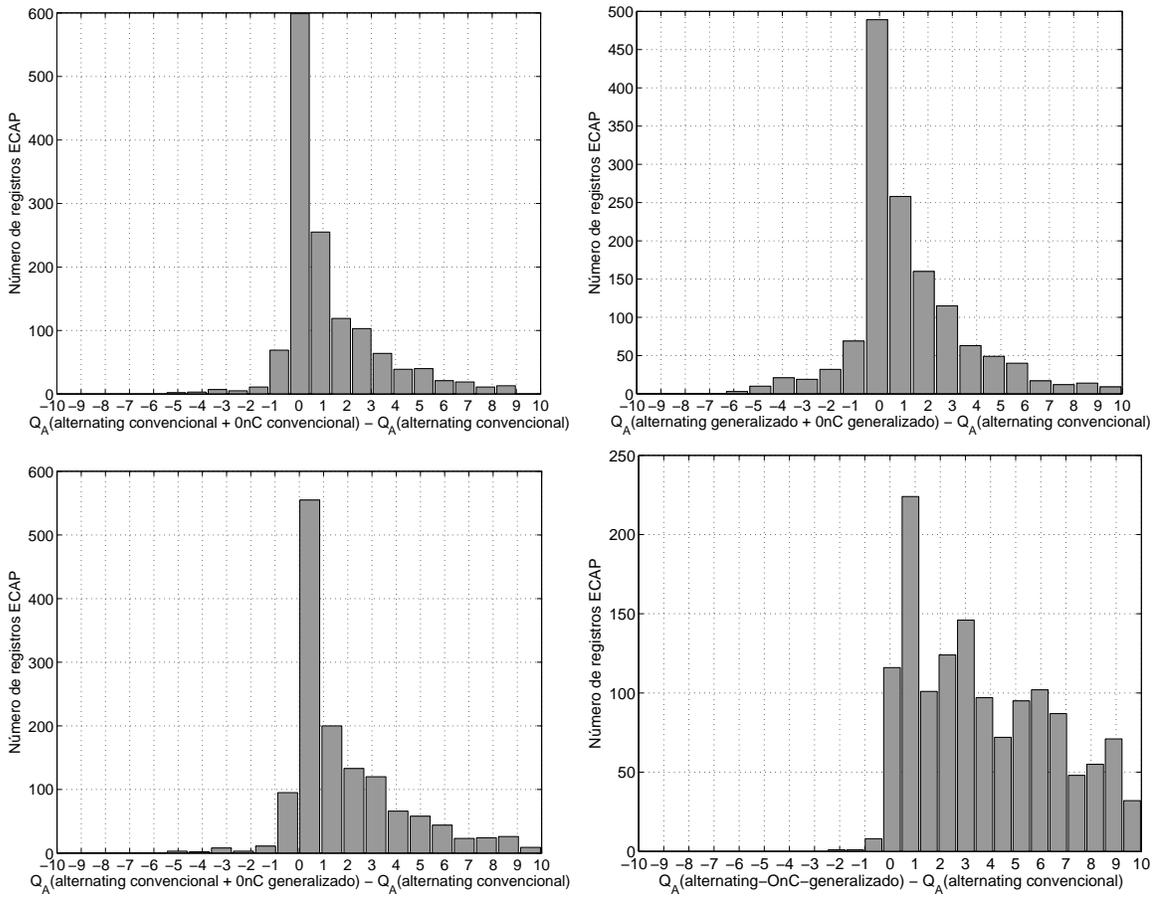


Figura A.9: Distribución del aumento de calidad que tiene lugar cuando empleamos los métodos *alternating convencional + OnC convencional* (arriba-izquierda), *alternating generalizado + OnC generalizado* (arriba-derecha), *alternating convencional + OnC generalizado* (abajo-izquierda) y *alternating-OnC-generalizado* (abajo-derecha), respecto a sólo utilizar estimulación *alternante convencional*.

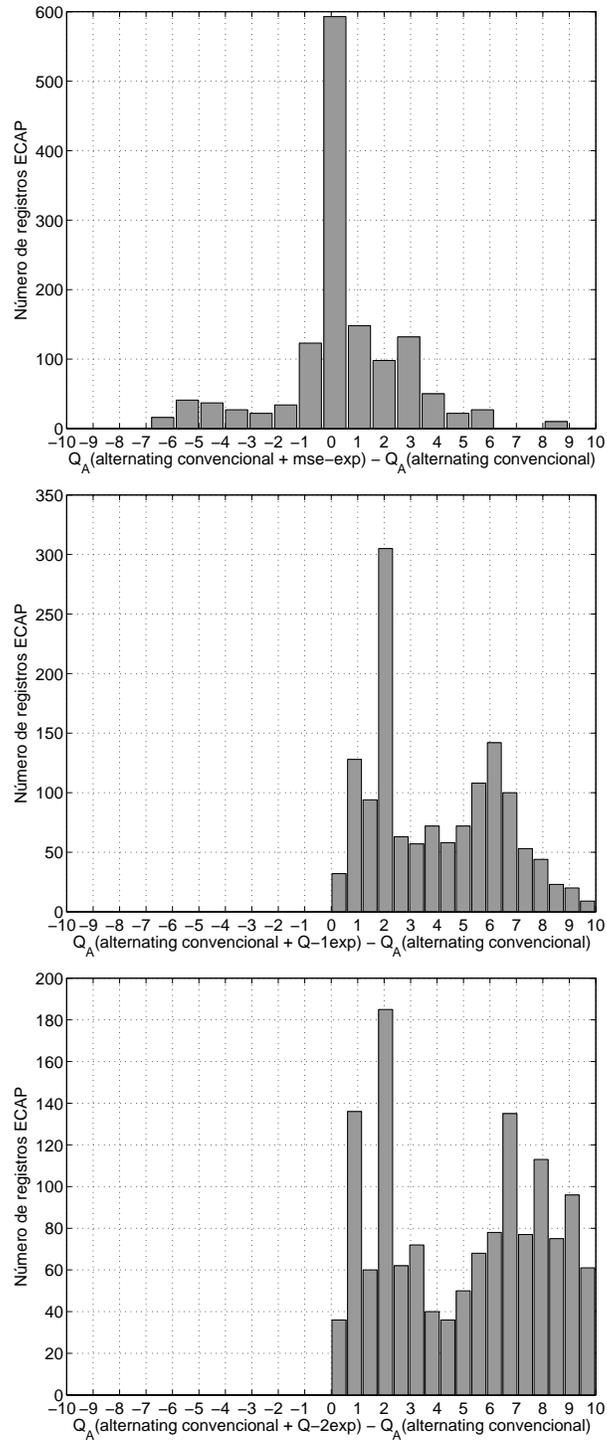


Figura A.10: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 1380 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.

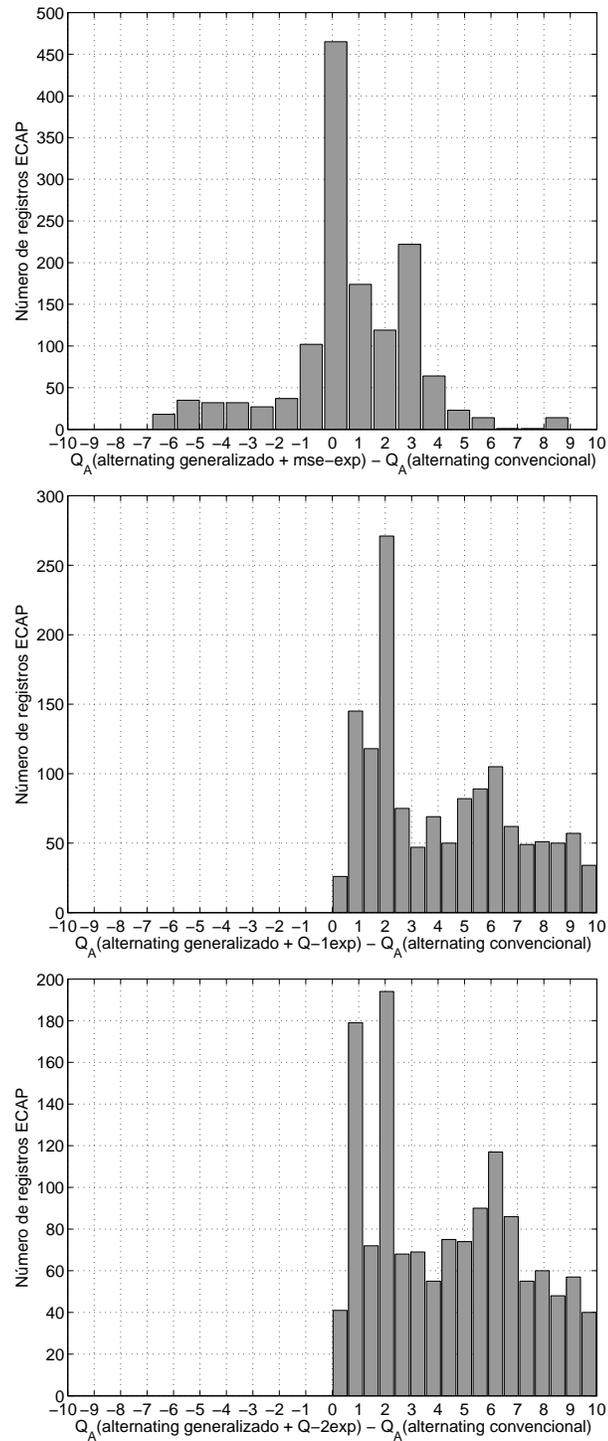


Figura A.11: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 1380 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

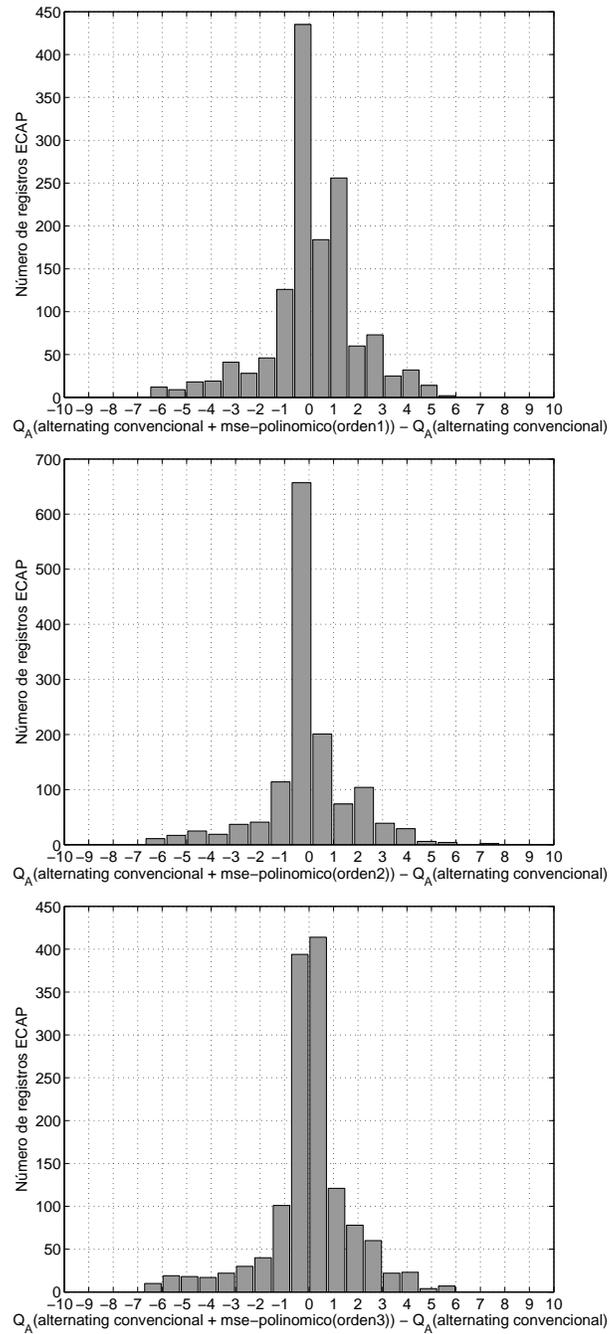


Figura A.12: Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (*mse-polinomico*) a 1380 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

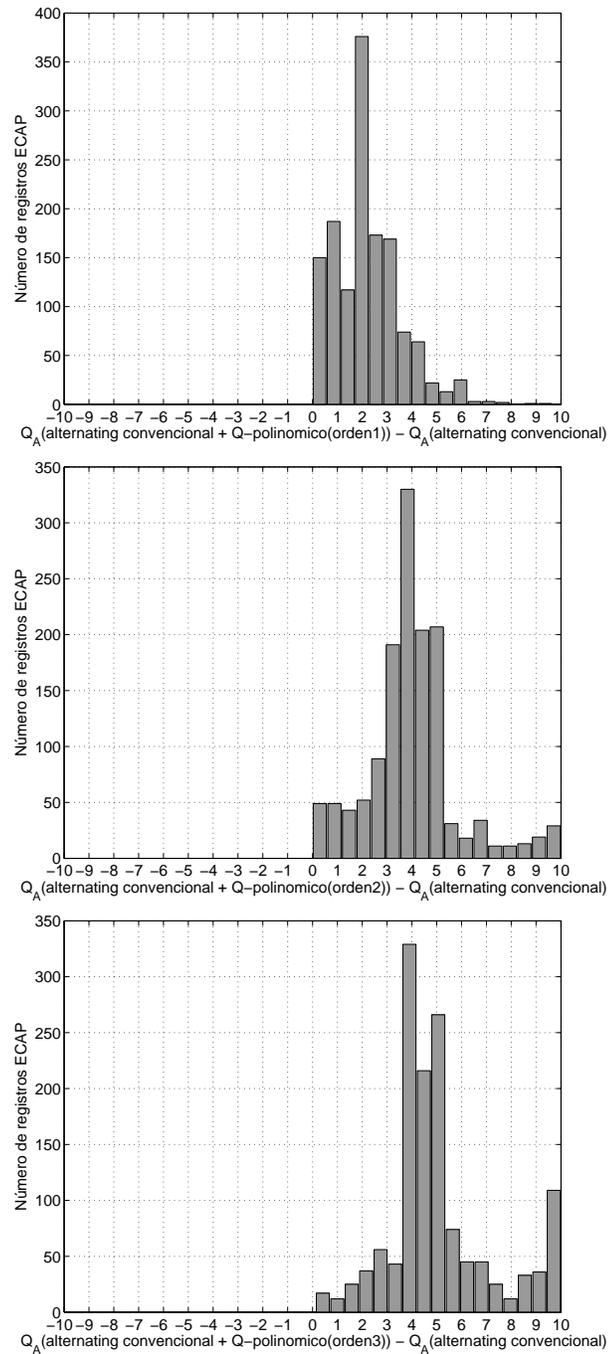


Figura A.13: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1380 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.

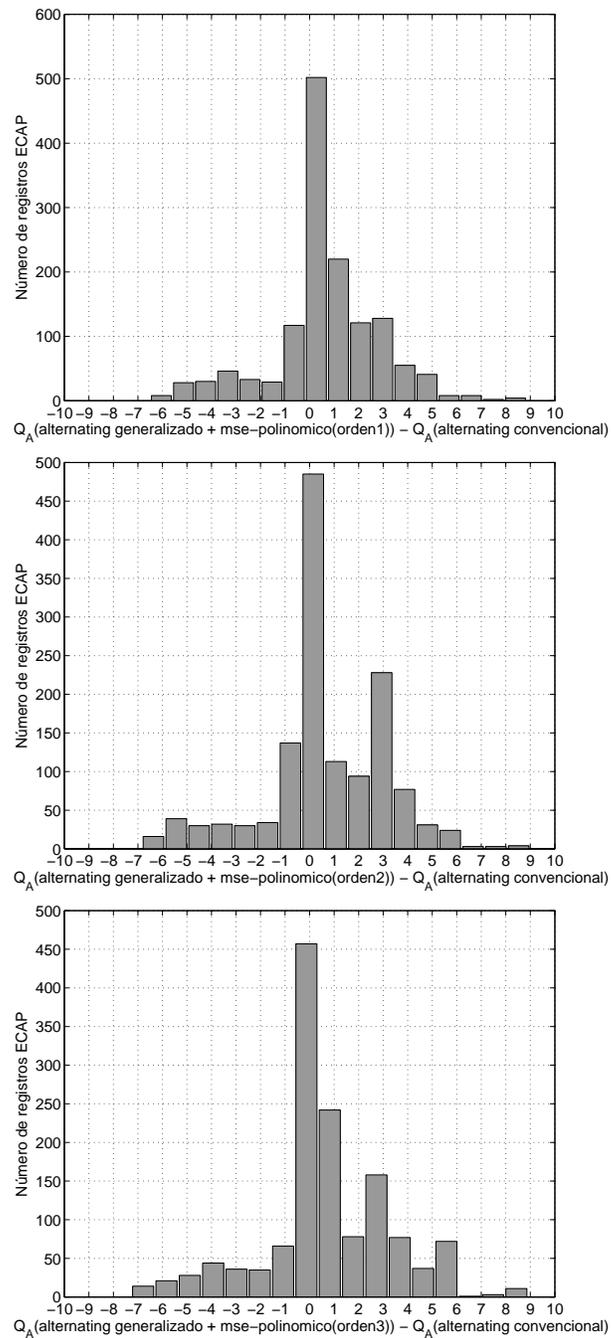


Figura A.14: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1380 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

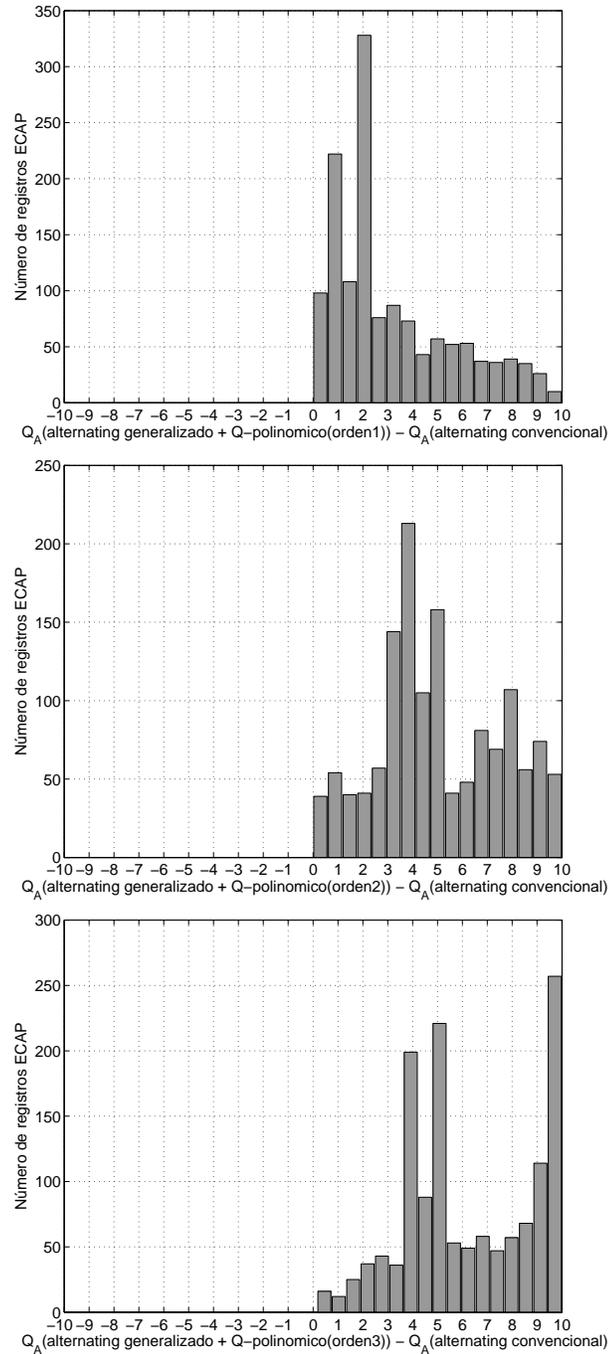


Figura A.15: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 1380 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

Conjunto de 158 registros

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	$\Delta\bar{Q}_A$	%	p
alternating convencional	158	3.10	3.04	-	-	-
ak	158	1.50	2.21	-1.60	83.54	1.86e-7
ka	158	1.49	2.29	-1.61	74.68	2.23e-7
alternating generalizado	158	5.87	3.24	2.77	0	6.98e-14
alternating convencional + 0nC convencional	-	-	-	-	-	-
alternating convencional + 0nC generalizado	-	-	-	-	-	-
alternating generalizado + 0nC generalizado	-	-	-	-	-	-
alternating-0nC-generalizado	-	-	-	-	-	-
masker-probe convencional	158	3.69	3.29	0.59	39.87	0.098
masker-probe generalizadoA	158	6.95	2.70	3.85	5.69	<1e-16
masker probe generalizadoB	158	8.26	2.16	5.16	2.53	<1e-16
triphasic	-	-	-	-	-	-
alternating convencional + mse-exp	158	2.83	1.61	-0.27	47.47	0.21
alternating convencional + Q-1exp	158	7.70	2.48	4.60	0	<1e-16
alternating convencional + Q-2exp	158	8.12	2.56	5.02	0	<1e-16
alternating generalizado + mse-exp	158	3.23	1.77	0.13	41.77	0.014
alternating generalizado + Q-1exp	158	7.61	2.68	4.51	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-2exp	158	7.81	2.55	4.71	0	<1e-16
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 1)	158	2.81	1.93	-0.29	46.20	0.319
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 2)	158	2.97	1.90	-0.13	53.16	0.408
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 3)	158	2.92	2.14	-0.18	53.16	0.551
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 1)	158	5.26	2.84	2.16	0	2.48e-10
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 2)	158	6.87	2.20	3.77	0	<1e-16
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 3)	158	8.09	2.24	4.99	0	<1e-16
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 1)	158	3.06	1.79	-0.04	43.04	0.081
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 2)	158	3.22	1.64	0.12	43.04	0.022
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 3)	158	3.26	1.89	0.16	44.30	0.019
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 1)	158	6.56	3.10	3.46	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 2)	158	8.10	2.11	5.00	0	<1e-16
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 3)	158	9.18	1.89	6.08	0	<1e-16

Tabla A.3: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p.

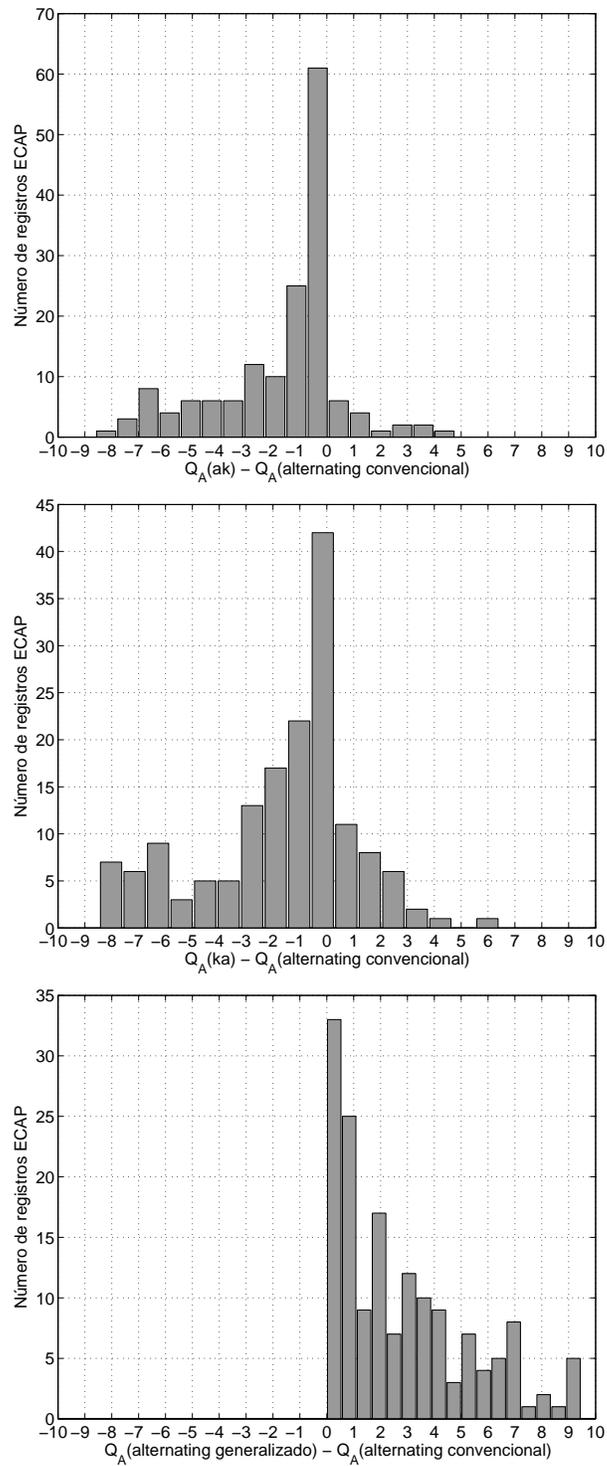


Figura A.16: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación *ak* (arriba), *ka* (medio) y *alternating generalizado* (abajo), respecto a *alternating convencional*, para 158 registros ECAP.

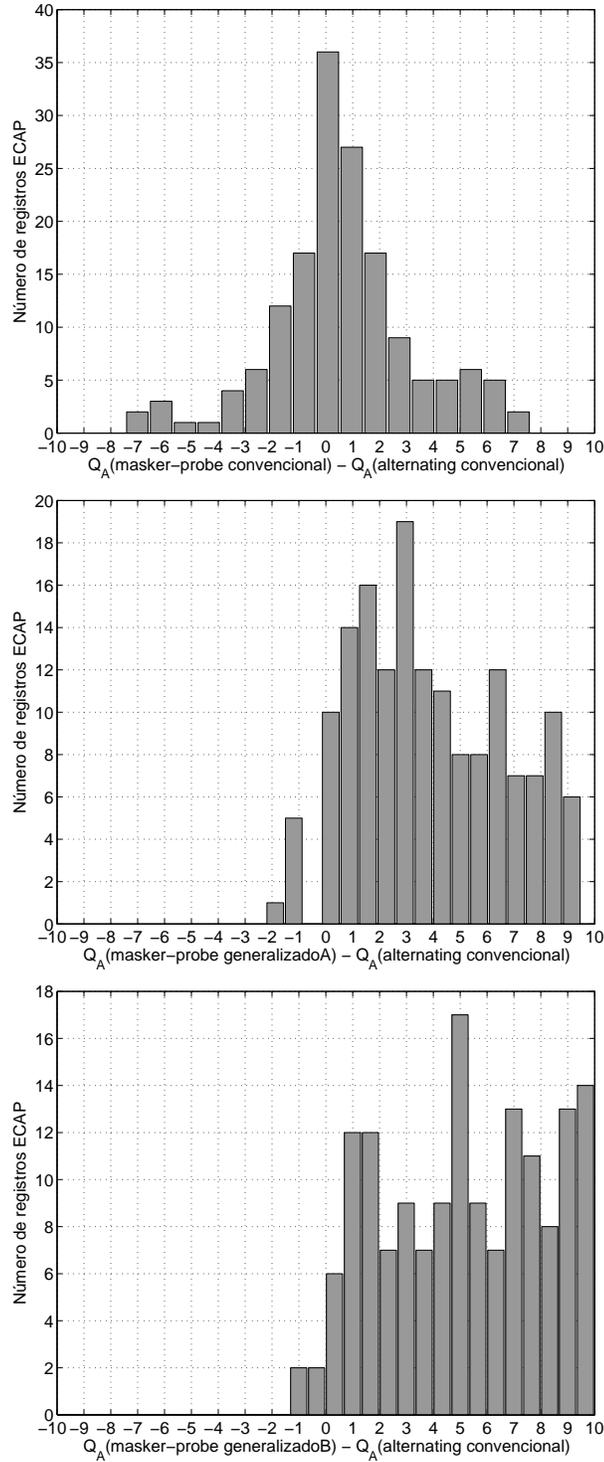


Figura A.17: Distribución del aumento de calidad estimada para el método masker-probe convencional (arriba), masker-probe generalizadoA (medio) y masker-probe generalizado B (abajo), respecto a alternating convencional, para 158 registros ECAP.

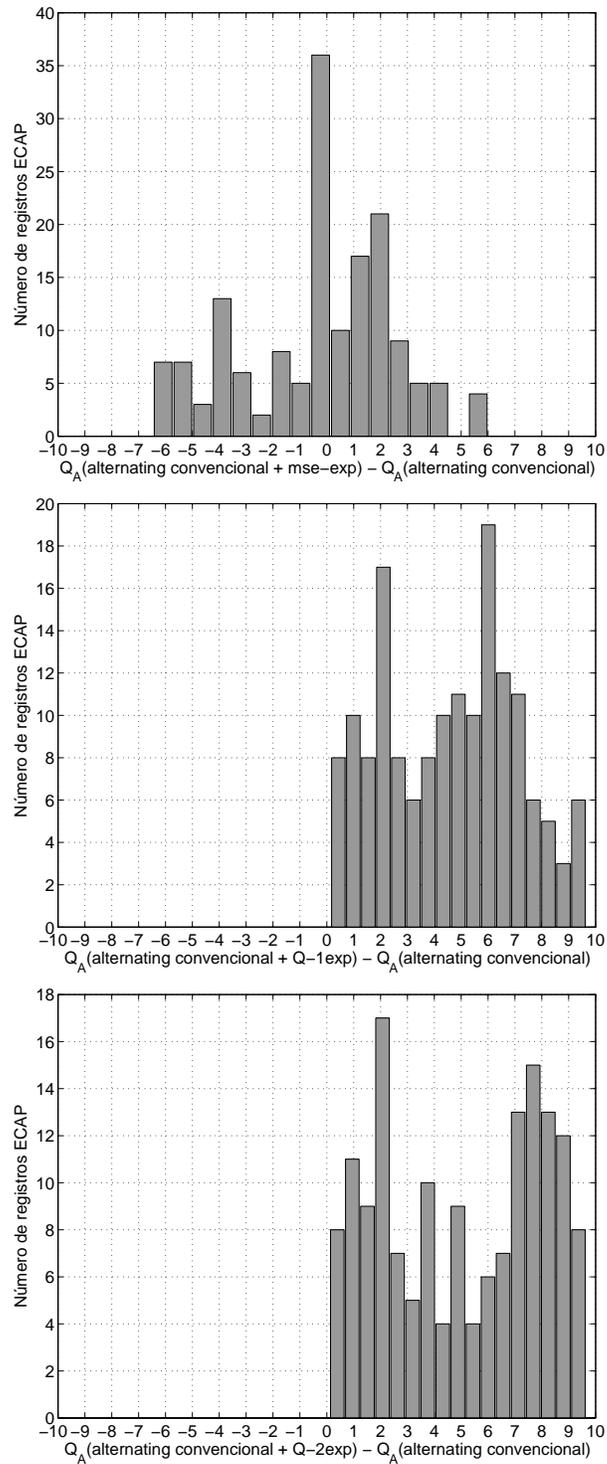


Figura A.18: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 158 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.

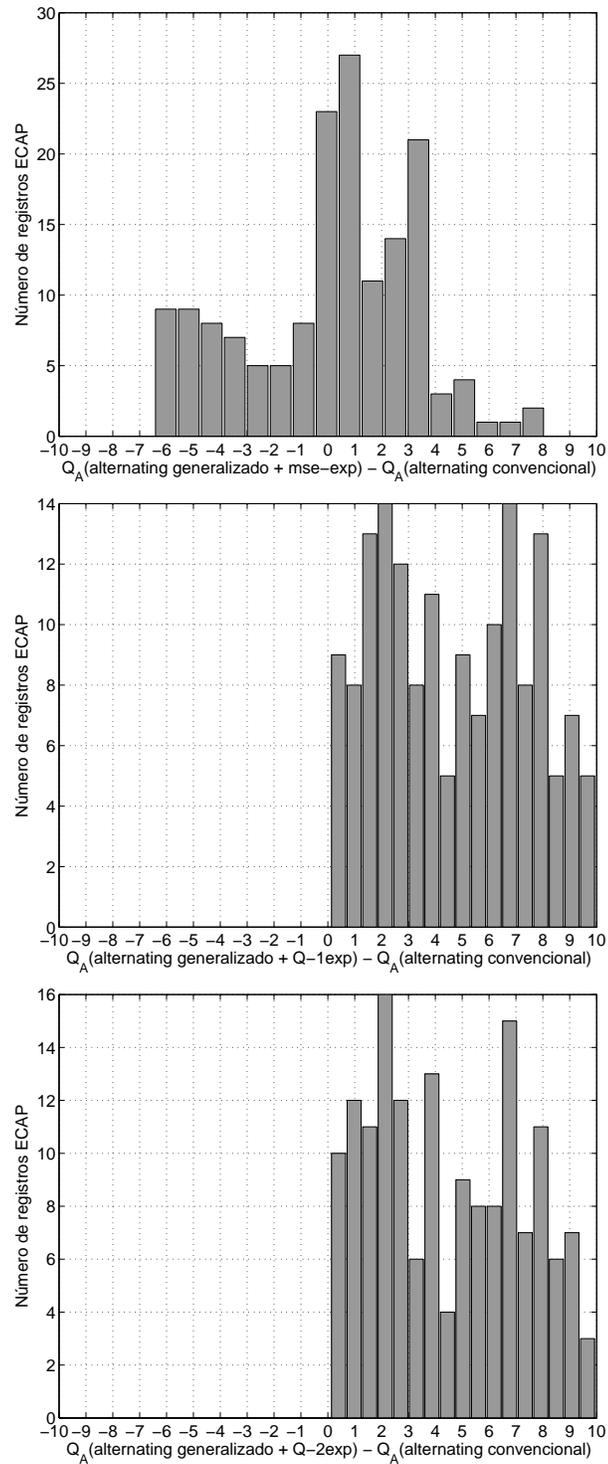


Figura A.19: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 158 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

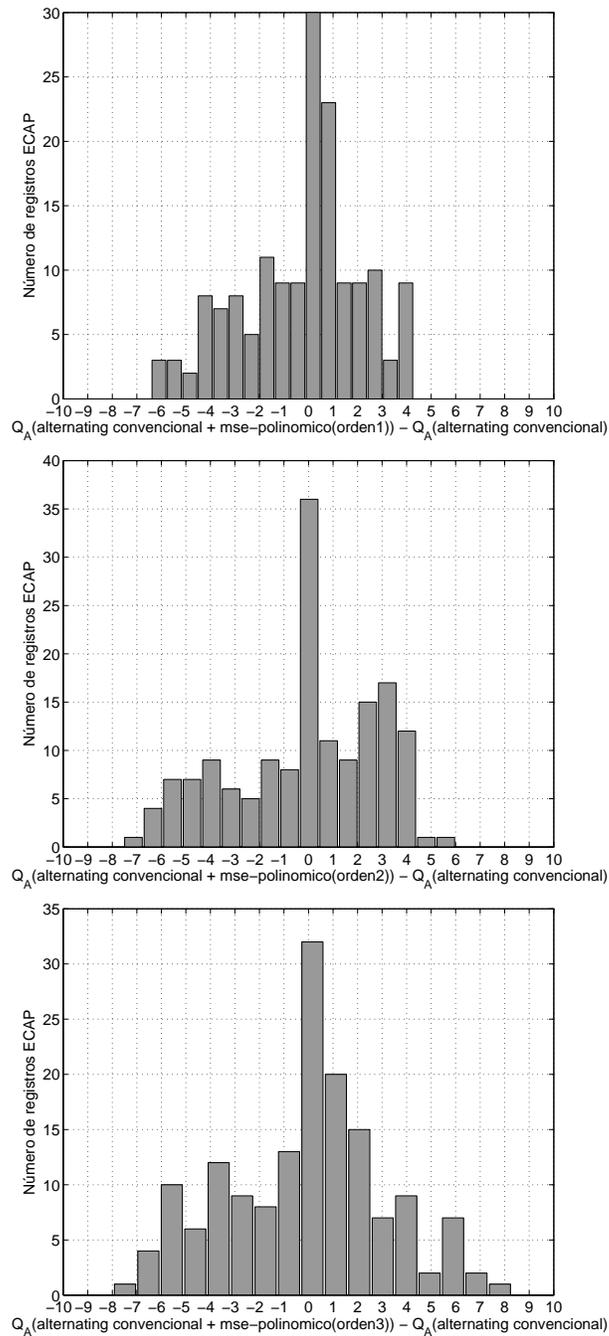


Figura A.20: Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinomico) a 158 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

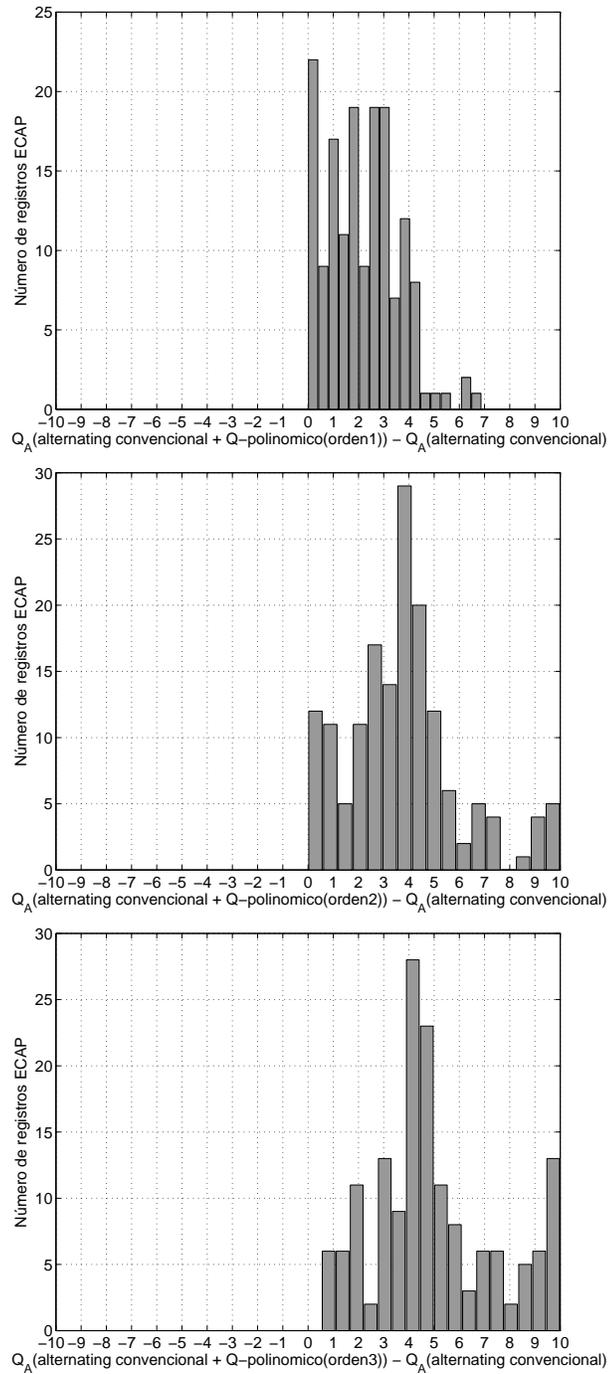


Figura A.21: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 158 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.

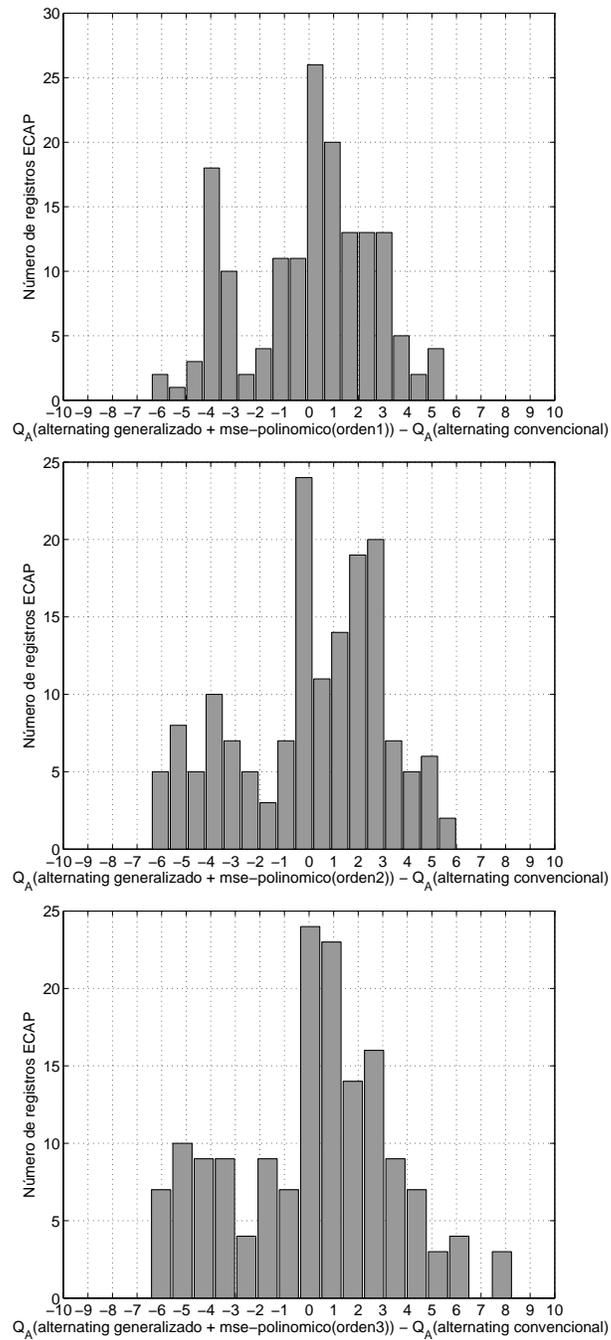


Figura A.22: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 158 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

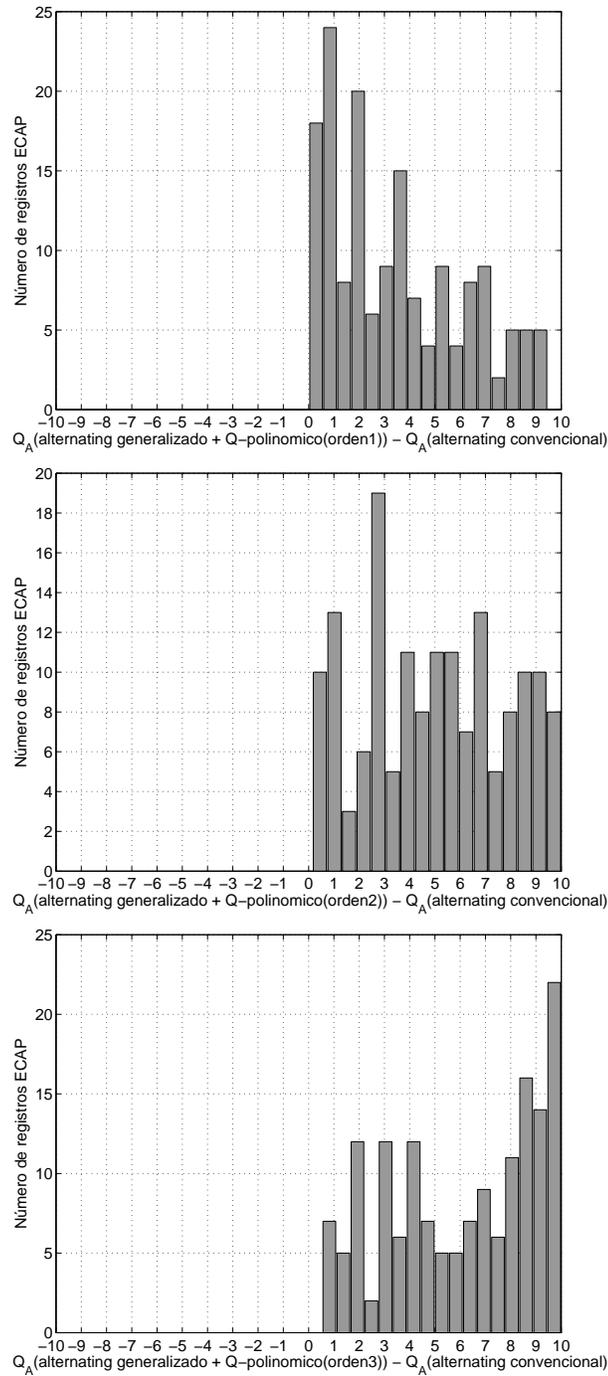


Figura A.23: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 158 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

Conjunto de 34 registros

Método	N	\bar{Q}_A	σ_{Q_A}	$\Delta\bar{Q}_A$	%	p
alternating convencional	34	5.28	3.05	-	-	-
ak	34	2.77	2.76	-2.51	91.18	6.79e-4
ka	34	2.42	2.85	-2.86	82.35	1.66e-4
alternating generalizado	34	7.43	2.26	2.15	0	0.002
alternating convencional + 0nC convencional	-	-	-	-	-	-
alternating convencional + 0nC generalizado	-	-	-	-	-	-
alternating generalizado + 0nC generalizado	-	-	-	-	-	-
alternating-0nC-generalizado	-	-	-	-	-	-
masker-probe convencional	-	-	-	-	-	-
masker-probe generalizadoA	-	-	-	-	-	-
masker probe generalizadoB	-	-	-	-	-	-
triphasic	34	5.83	3.13	0.55	47.05	0.470
alternating convencional + mse-exp	34	3.29	1.20	-1.99	58.82	7.58e-4
alternating convencional + Q-1exp	34	8.87	1.58	3.59	0	6.54e-8
alternating convencional + Q-2exp	34	8.98	1.67	3.70	0	4.10e-8
alternating generalizado + mse-exp	34	3.71	1.71	-1.57	58.82	0.011
alternating generalizado + Q-1exp	34	8.32	2.24	3.04	0	1.47e-5
alternating generalizado + Q-2exp	34	8.55	2.07	3.27	0	2.34e-6
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 1)	34	3.95	1.92	-1.33	58.82	0.035
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 2)	34	4.06	2.03	-1.22	61.76	0.056
alternating convencional + mse-polinomico(ordén 3)	34	3.43	1.58	-1.85	64.71	0.002
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 1)	34	6.77	2.56	1.49	0	0.033
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 2)	34	7.62	2.14	2.34	0	4.98e-4
alternating convencional + Q-polinomico(ordén 3)	34	8.80	1.80	3.52	0	2.14e-7
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 1)	34	4.08	1.44	-1.20	58.82	0.043
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 2)	34	3.91	1.43	-1.37	61.76	0.021
alternating generalizado + mse-polinomico(ordén 3)	34	3.60	1.79	-1.68	64.71	0.007
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 1)	34	7.66	2.14	2.38	0	4.24e-4
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 2)	34	8.20	1.94	2.92	0	1.30e-5
alternating generalizado + Q-polinomico(ordén 3)	34	9.48	1.45	4.20	0	6.16e-10

Tabla A.4: Comparación de los diferentes métodos de reducción del artefacto de estimulación desarrollados en este trabajo. Se indica el número total de respuestas analizadas (N), la calidad promedio (\bar{Q}_A), desviación estándar (σ_{Q_A}), la mejora promedio respecto a alternating convencional, el porcentaje de respuestas para las que se produce un empeoramiento de la calidad (%) y el valor de p.

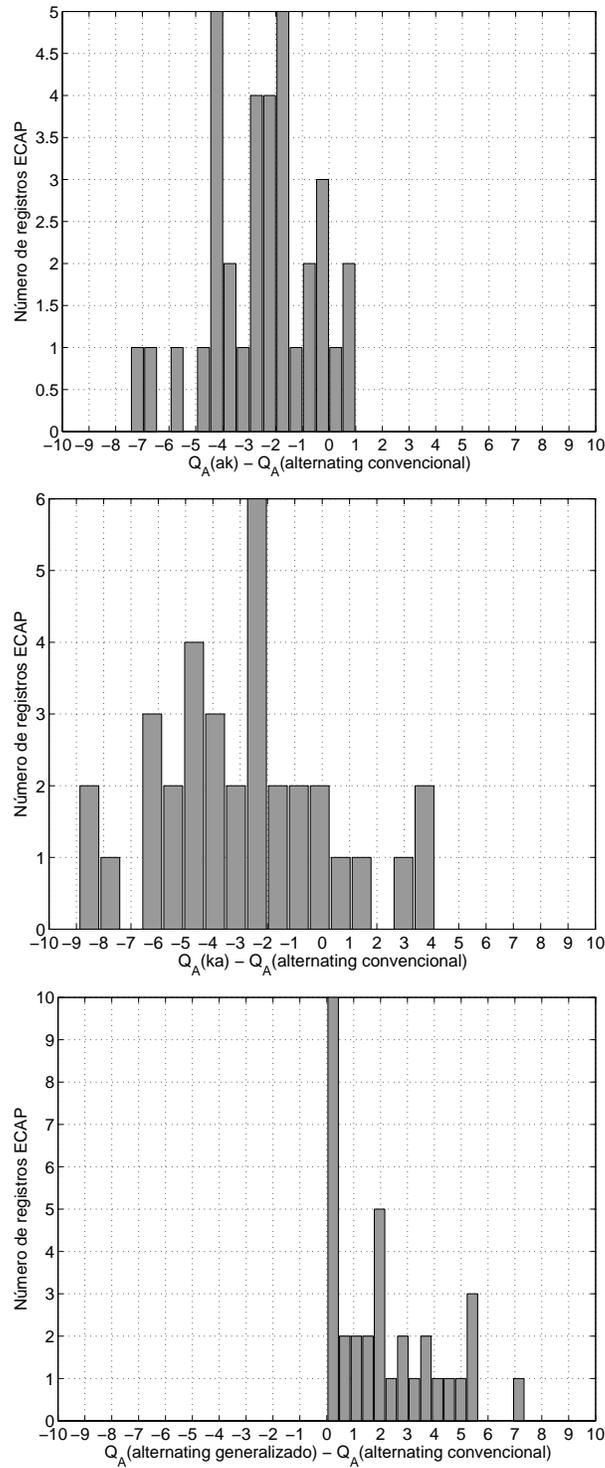


Figura A.24: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de estimulación *ak* (arriba), *ka* (medio) y *alternating generalizado* (abajo), respecto a *alternating convencional*, para 34 registros ECAP.

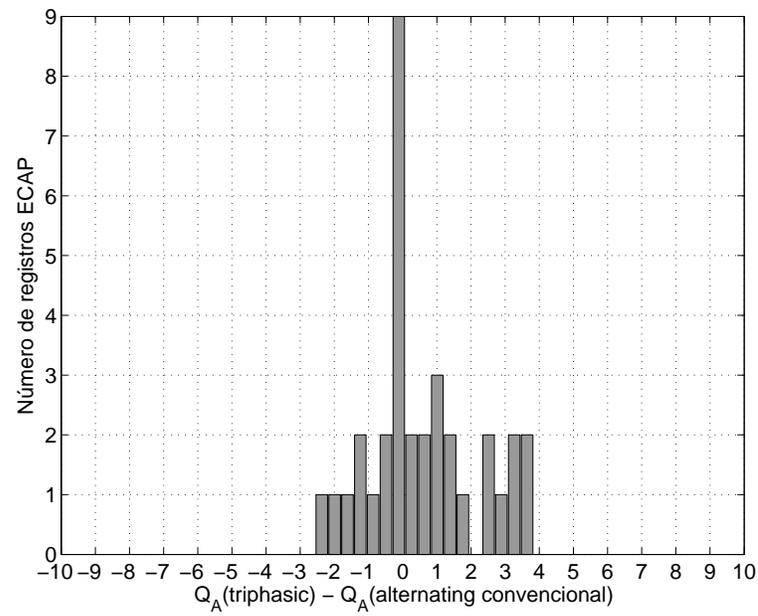


Figura A.25: Distribución del aumento de calidad estimada para 34 registros ECAP adquiridos con estimulación trifásica, respecto a alternating convencional.

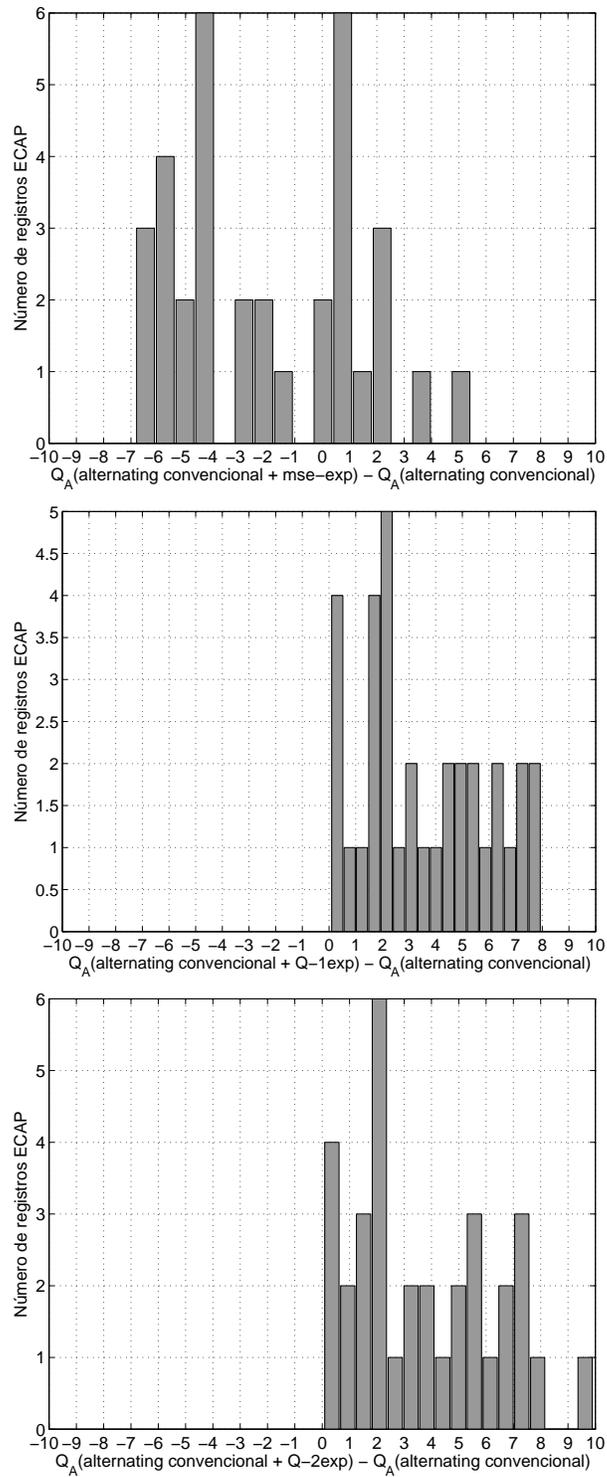


Figura A.26: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 34 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional.

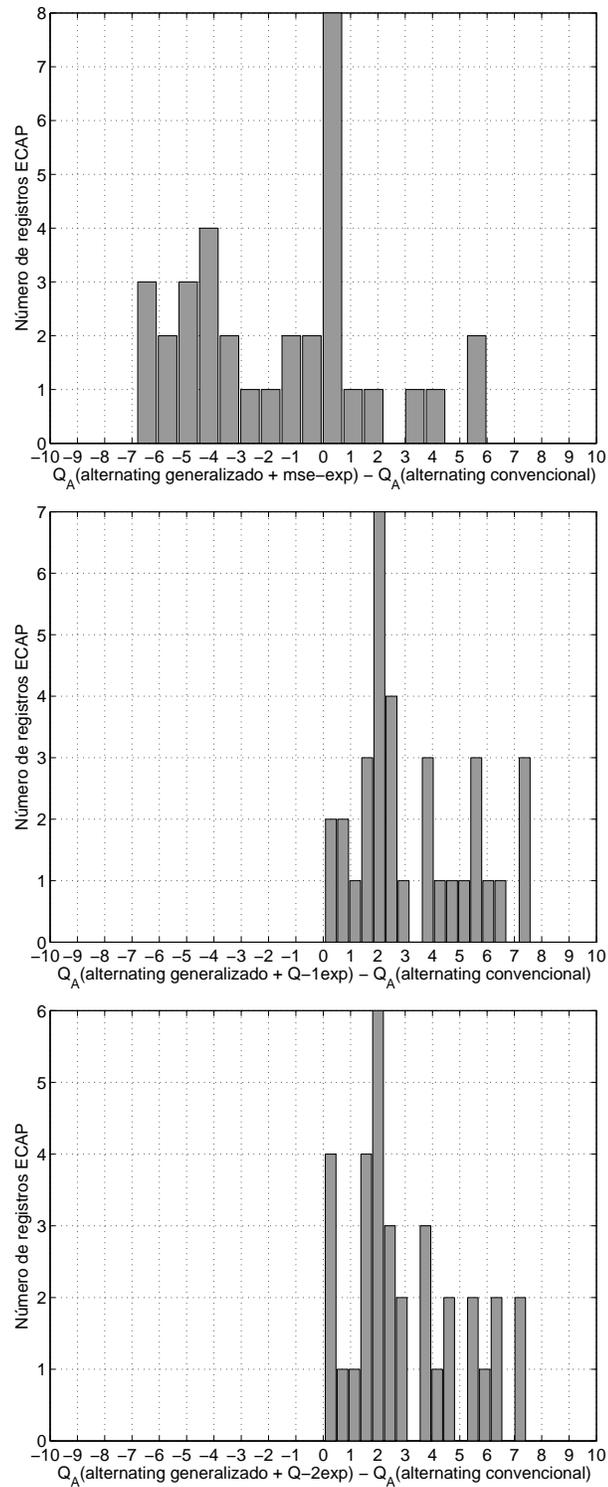


Figura A.27: Distribución del aumento de calidad estimada para el método de ajuste exponencial convencional (*mse-exp*, arriba) y para el método de ajuste basado en calidad con 1 término exponencial (*Q-1exp*, medio) o 2 términos exponenciales (*Q-2exp*, abajo), para 34 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

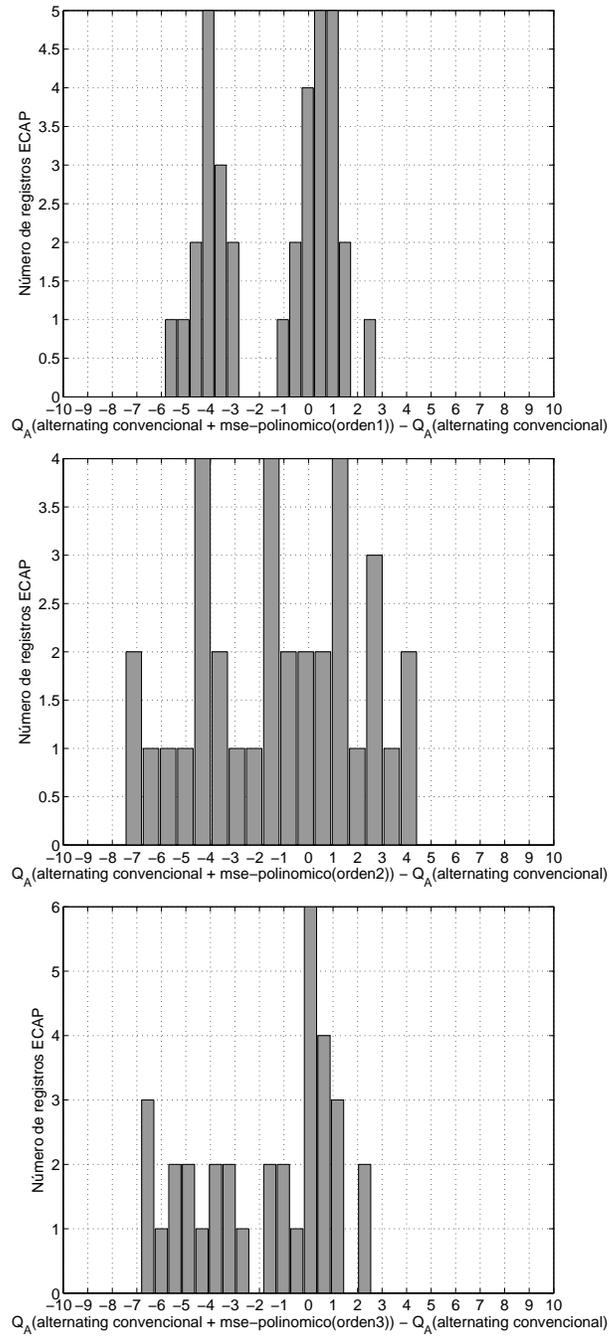


Figura A.28: Distribución del aumento de calidad estimada, tras aplicar el método de ajuste polinómico convencional (mse-polinomico) a 34 registros ECAP adquiridos con estimulación alternante convencional. El orden de la curva de ajuste polinómica varía desde 1 hasta 3.

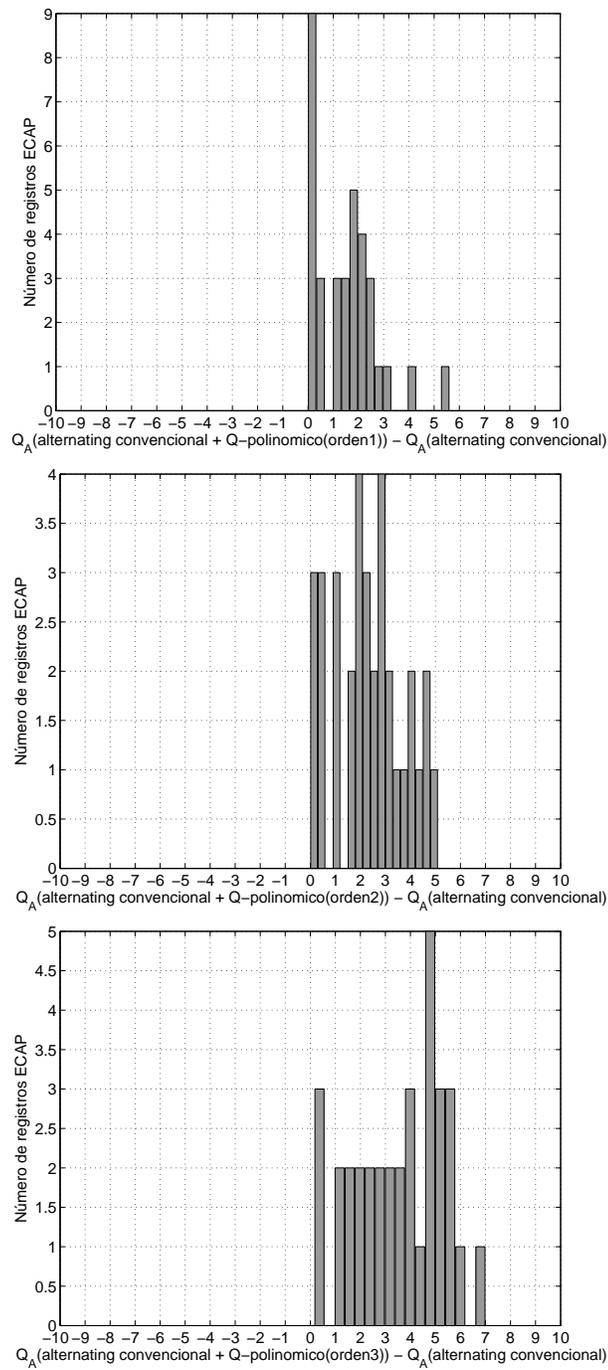


Figura A.29: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 34 registros adquiridos con estimulación alternante convencional.

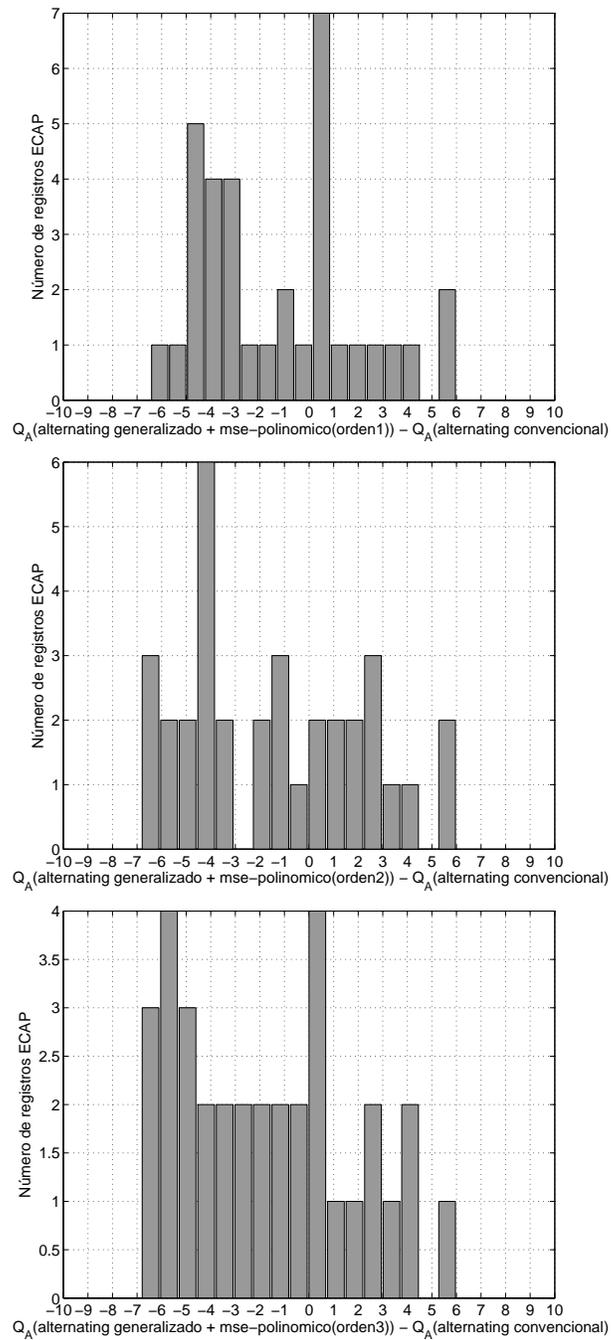


Figura A.30: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico convencional, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 34 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

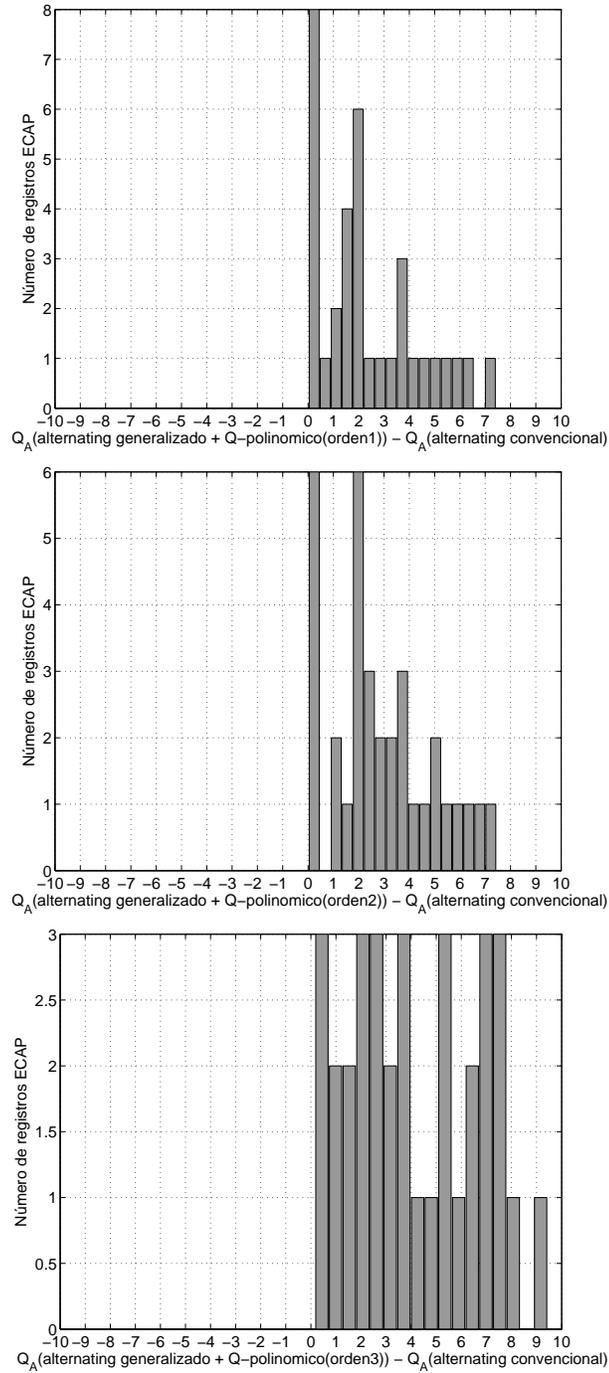


Figura A.31: Distribución del aumento de calidad conseguido con el método de ajuste polinómico basado en calidad, de orden 1 (arriba), 2 (medio) y 3 (abajo), aplicado sobre 34 registros adquiridos con estimulación alternante generalizada, respecto a estimulación alternante convencional.

Apéndice B

Curvas de recuperación

Paciente	Electrodo	Nivel estim (nC)	A(μ V)	a	T(μ s)	T ₀ (μ s)	T ₅₀ (μ s)	T ₉₀ (μ s)	(T ₉₀ - T ₀)(μ s)
2	1	36.00	579.873	0.0300	750	454.774	841.709	1499.497	1044.724
2	6	36.00	74.531	0.0425	1500	957.789	1499.497	2466.834	1509.045
2	10	36.00	121.835	0.0600	1000	648.241	1460.804	2815.075	2166.834
3	1	19.50	144.064	0.0925	750	377.387	1615.578	3666.332	3288.945
3	6	19.50	416.510	0.0575	750	300.000	1035.176	2350.754	2050.754
3	11	19.50	338.582	0.0525	1000	725.628	1422.111	2621.608	1895.980
5	5	19.50	205.830	0.0925	1000	570.854	1809.045	3859.799	3288.945
5	10	19.50	76.984	0.0100	1000	725.628	880.402	1112.563	386.935
6	1	24.00	142.809	0.0700	1000	648.241	1615.578	3163.317	2515.075
6	6	23.40	73.460	0.0450	2000	1460.804	2079.899	3085.930	1625.126
6	10	27.00	205.037	0.1000	1000	764.322	2079.899	4285.427	3521.106
7	1	60.00	73.136	0.0825	1500	880.402	1963.819	3821.106	2940.704
7	6	36.00	214.843	0.0825	750	416.080	1538.191	3356.784	2940.704
7	11	36.00	70.231	0.0125	1000	725.628	880.402	1189.950	464.322
8	1	42.00	219.898	0.1000	750	493.467	1809.045	4053.266	3559.799
8	4	38.50	194.357	0.1000	1500	1112.563	2428.141	4594.975	3482.412
8	6	38.50	104.148	0.0325	5000	2969.849	3434.171	4130.653	1160.804
9	6	45.00	151.403	0.0375	750	416.080	919.095	1770.352	1354.271
9	10	48.00	171.959	0.1000	750	416.080	1770.352	3975.879	3559.799
10	4	27.00	40.117	0.0350	6000	4981.910	5446.231	6220.101	1238.191
10	6	54.00	744.288	0.0200	750	454.774	725.628	1189.950	735.176
11	1	18.00	355.086	0.0475	1000	764.322	1422.111	2466.834	1702.513
11	6	19.50	418.774	0.0575	750	300.000	1073.869	2350.754	2050.754
11	10	24.00	478.194	0.0250	750	532.161	841.709	1422.111	889.950
12	1	13.50	115.998	0.0825	1500	803.015	1925.126	3782.412	2979.397
12	5	15.00	115.766	0.0575	1000	686.935	1422.111	2737.688	2050.754
12	6	15.00	150.989	0.1000	1000	570.854	1925.126	4130.653	3559.799
15	1	46.00	176.755	0.0650	1000	532.161	1422.111	2892.462	2360.302
15	5	36.00	248.539	0.0600	1000	648.241	1460.804	2815.075	2166.834
15	10	42.00	157.142	0.1000	1000	532.161	1847.739	4053.266	3521.106
16	1	16.50	320.962	0.1000	1000	725.628	2079.899	4246.734	3521.106
16	5	19.50	160.020	0.1000	1500	803.015	2118.593	4324.121	3521.106
16	10	19.50	273.800	0.0900	500	300.000	1460.804	3472.864	3172.864
18	1	18.00	140.374	0.0150	2000	1499.497	1692.965	2002.513	503.015
18	5	24.00	162.532	0.0425	1500	919.095	1499.497	2428.141	1509.045
19	1	27.00	259.948	0.0525	750	454.774	1151.256	2312.060	1857.286
19	5	25.50	80.348	0.0225	1500	957.789	1267.337	1770.352	812.563
19	11	30.00	101.540	0.0650	1000	532.161	1383.417	2853.769	2321.608

Tabla B.1: *Parámetros considerados de las curvas de recuperación.*

Paciente	Electrodo	Nivel estim (nC)	A(μ V)	a	T(μ s)	T_0 (μ s)	T_{50} (μ s)	T_{90} (μ s)	$(T_{90} - T_0)$ (μ s)
22	1	36.00	209.686	0.0400	1000	648.241	1189.950	2079.899	1431.658
22	4	36.00	48.669	0.0325	2000	1460.804	1886.432	2621.608	1160.804
22	7	36.00	84.991	0.0550	1500	996.482	1731.658	2969.849	1973.367
23	1	36.00	868.464	0.0475	1000	532.161	1189.950	2234.673	1702.513
23	4	36.00	904.547	0.0300	750	493.467	919.095	1576.884	1083.417
23	9	42.00	300.510	0.0150	1000	725.628	919.095	1267.337	541.709
24	1	27.00	409.417	0.0500	750	377.387	1035.176	2157.286	1779.899
24	9	27.00	206.775	0.0300	750	493.467	880.402	1576.884	1083.417
26	1	21.00	217.145	0.1000	750	300.000	1615.578	3859.799	3559.799
26	4	25.50	231.113	0.0625	1000	609.548	1422.111	2853.769	2244.221
26	9	27.00	408.375	0.0600	1000	648.241	1460.804	2815.075	2166.834
31	1	24.00	193.875	0.0725	1500	957.789	1925.126	3550.251	2592.462
31	4	30.00	131.439	0.0375	2000	1460.804	1963.819	2815.075	1354.271
31	8	36.00	102.719	0.0350	2000	1499.497	1963.819	2737.688	1238.191
32	1	15.00	260.000	0.0600	1000	648.241	1460.804	2815.075	2166.834
32	6	15.00	394.675	0.0600	1000	532.161	1344.724	2698.995	2166.834
32	11	15.00	357.437	0.0575	1000	686.935	1422.111	2737.688	2050.754
38	1	30.00	147.950	0.0150	2500	1963.819	2195.980	2505.528	541.709
38	9	54.00	198.938	0.0125	1000	725.628	880.402	1189.950	464.322
39	1	21.00	202.191	0.0500	1500	1073.869	1731.658	2853.769	1779.899
39	5	21.00	81.726	0.0550	1500	957.789	1692.965	2931.156	1973.367
40	2	18.60	299.495	0.1000	1000	803.015	2118.593	4324.121	3521.106
40	5	18.00	196.630	0.0925	1000	609.548	1847.739	3898.492	3288.945
40	7	18.60	220.996	0.0500	1000	532.161	1189.950	2312.060	1779.899
41	1	13.50	177.541	0.0975	1000	532.161	1847.739	4014.573	3482.412
41	5	24.00	137.802	0.1000	1500	803.015	2118.593	4324.121	3521.106
41	10	22.50	237.408	0.0425	1500	919.095	1499.497	2428.141	1509.045
43	1	13.50	693.826	0.0950	750	338.693	1576.884	3705.025	3366.332
43	5	15.00	418.661	0.0700	1000	764.322	1692.965	3240.704	2476.382
43	10	24.00	499.980	0.0600	750	493.467	1306.030	2660.302	2166.834
45	1	19.50	439.806	0.0525	1000	686.935	1383.417	2582.915	1895.980
45	5	19.50	301.267	0.0200	1000	725.628	996.482	1460.804	735.176
45	10	36.00	337.006	0.0350	750	454.774	919.095	1692.965	1238.191
46	1	28.50	195.618	0.0425	1000	686.935	1267.337	2234.673	1547.739
46	5	25.50	136.997	0.0250	1000	686.935	1035.176	1576.884	889.950
46	7	38.50	51.797	0.0225	1000	686.935	996.482	1499.497	812.563
47	1	12.82	88.132	0.1000	1500	880.402	2195.980	4401.508	3521.106
47	4	18.00	222.726	0.0425	1000	725.628	1267.337	2234.673	1509.045

Tabla B.2: *Parámetros considerados de las curvas de recuperación.*

Paciente	Electrodo	Nivel estim (nC)	A(μ V)	a	T(μ s)	T ₀ (μ s)	T ₅₀ (μ s)	T ₉₀ (μ s)	(T ₉₀ - T ₀)(μ s)
51	2	18.00	107.215	0.0475	1500	919.095	1538.191	2621.608	1702.513
51	5	24.00	99.547	0.0350	2000	1460.804	1925.126	2698.995	1238.191
51	8	24.00	319.117	0.0275	750	454.774	841.709	1460.804	1006.030
52	1	16.50	629.283	0.0475	1000	803.015	1422.111	2505.528	1702.513
52	5	16.50	227.583	0.0750	2000	1460.804	2466.834	4130.653	2669.849
52	9	21.00	200.010	0.0700	1500	957.789	1886.432	3472.864	2515.075
53	1	27.00	228.632	0.0625	1000	609.548	1460.804	2853.769	2244.221
53	5	24.00	257.773	0.0600	1000	609.548	1422.111	2776.382	2166.834
53	9	24.00	281.178	0.0450	750	493.467	1112.563	2118.593	1625.126
54	1	18.00	76.355	0.0800	1500	880.402	1925.126	3705.025	2824.623
54	5	21.00	127.256	0.0750	1500	919.095	1925.126	3627.638	2708.543
54	9	24.00	450.805	0.0175	750	493.467	725.628	1112.563	619.095
55	1	30.00	37.089	0.0050	1000	725.628	803.015	919.095	193.467
55	5	40.00	57.825	0.0050	1000	725.628	803.015	919.095	193.467
55	9	30.00	56.413	0.0550	2000	1422.111	2157.286	3395.477	1973.367
56	1	30.00	309.172	0.0450	1500	957.789	1538.191	2544.221	1586.432
56	5	30.00	439.914	0.0325	750	493.467	919.095	1654.271	1160.804
56	11	30.00	231.276	0.0325	750	493.467	919.095	1654.271	1160.804
59	6	17.40	84.950	0.0275	1500	957.789	1344.724	1963.819	1006.030
59	10	16.50	42.714	0.0250	1500	957.789	1306.030	1847.739	889.950

Tabla B.3: *Parámetros considerados de las curvas de recuperación.*

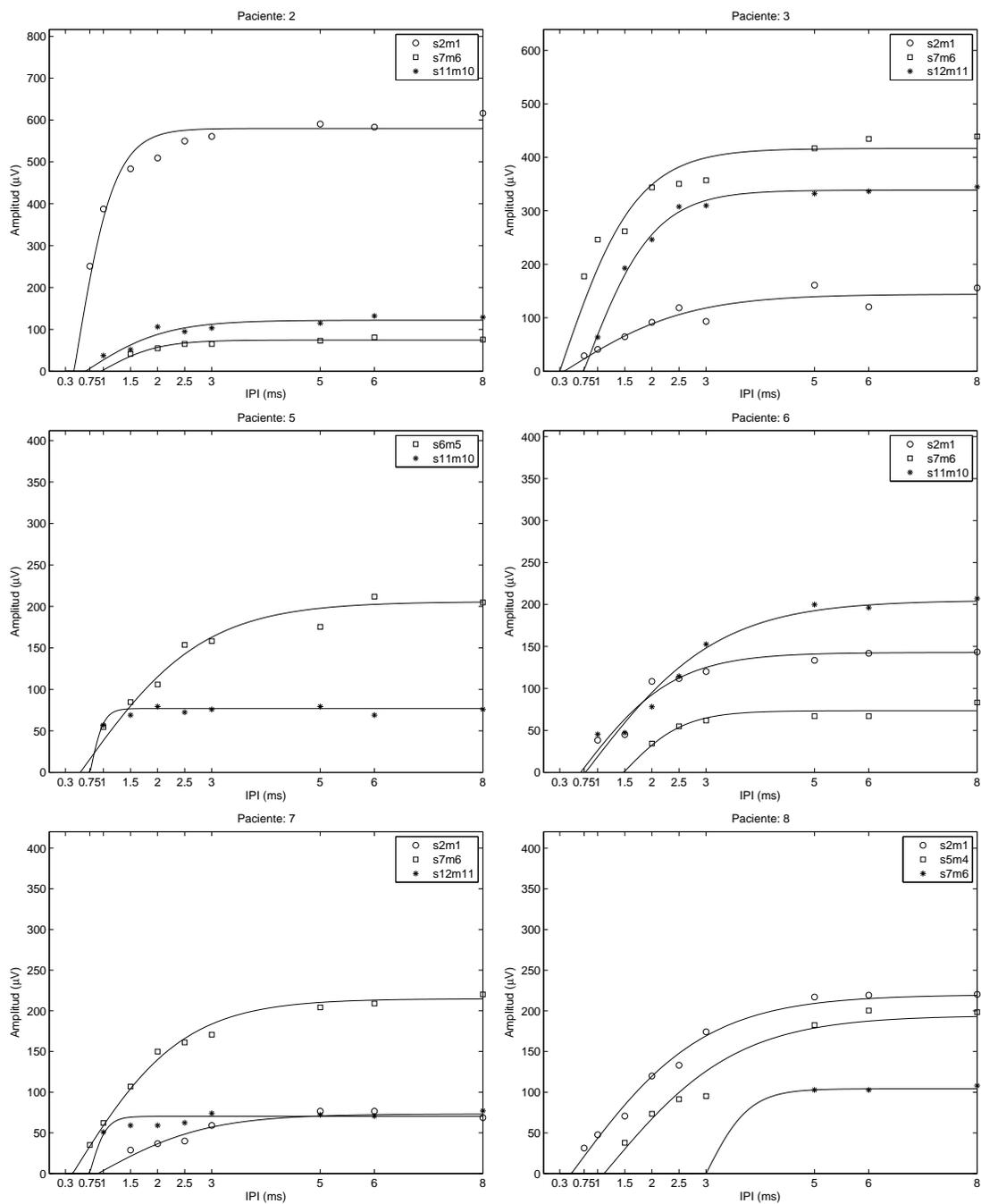


Figura B.1: Curvas recuperación para los pacientes 2, 3, 5, 6, 7 y 8. Se incluye función de ajuste S .

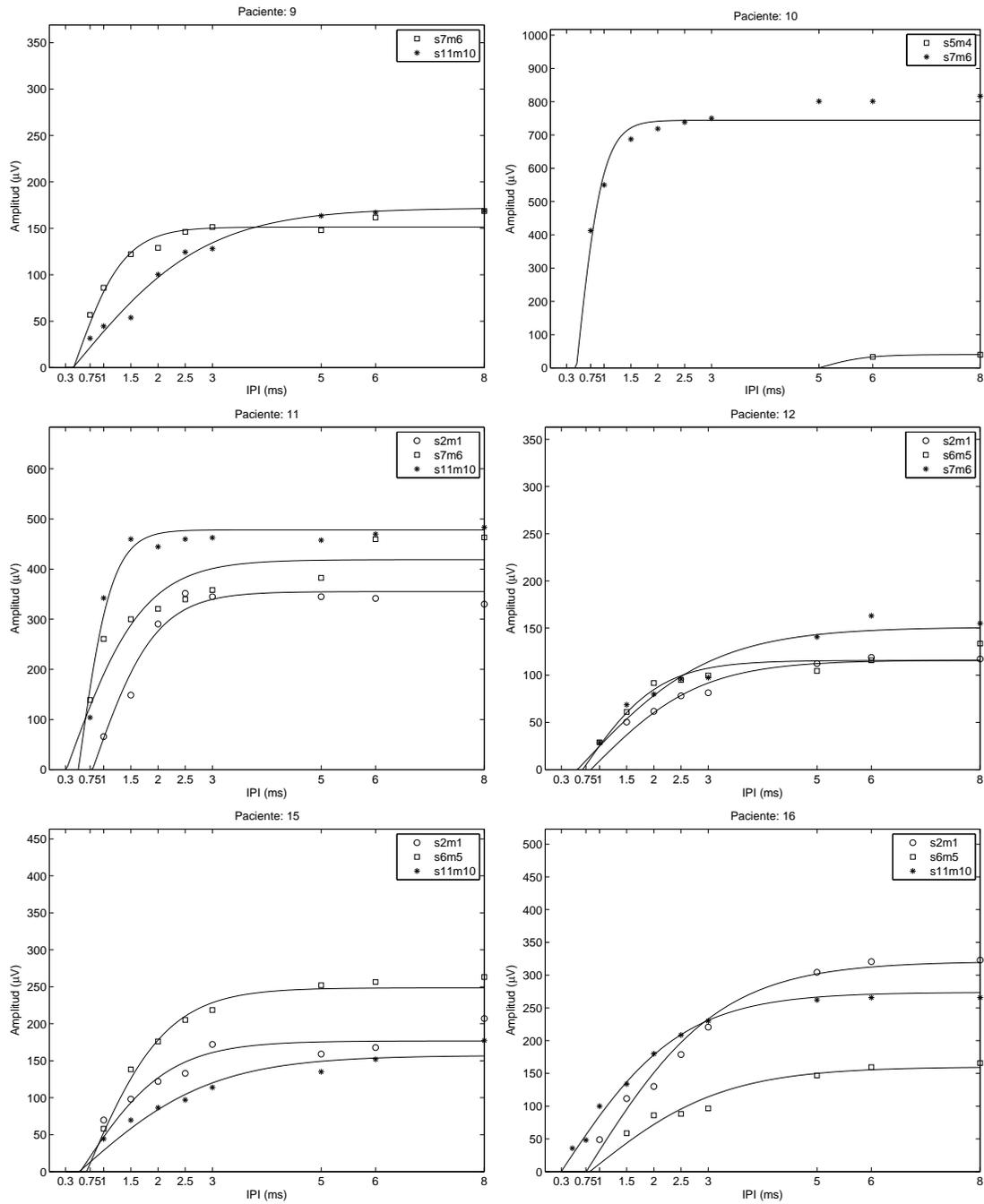


Figura B.2: Curvas recuperación para los pacientes 9, 10, 11, 12, 15 y 16. Se incluye función de ajuste S .

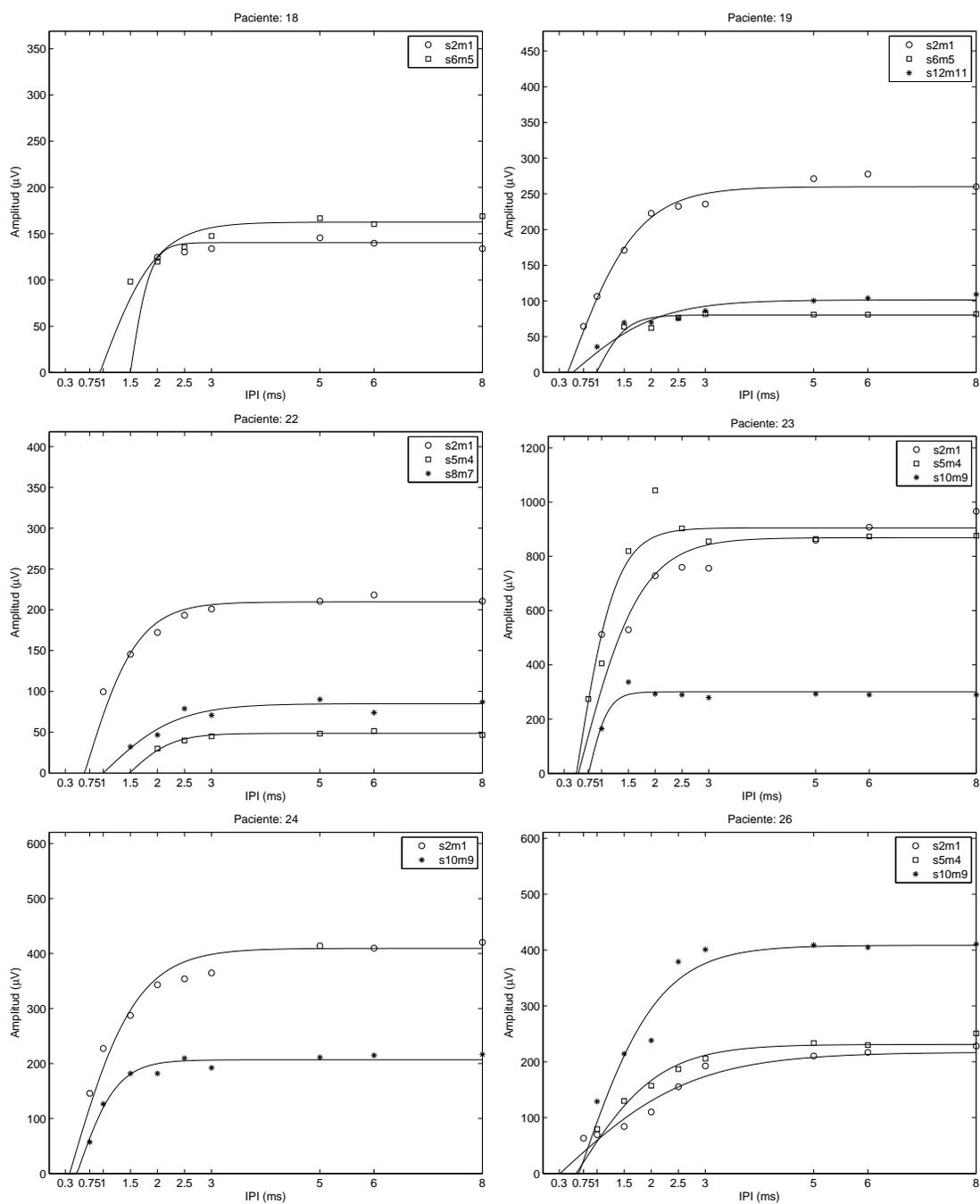


Figura B.3: Curvas recuperación para los pacientes 18, 19, 22, 23, 24 y 26. Se incluye función de ajuste S .

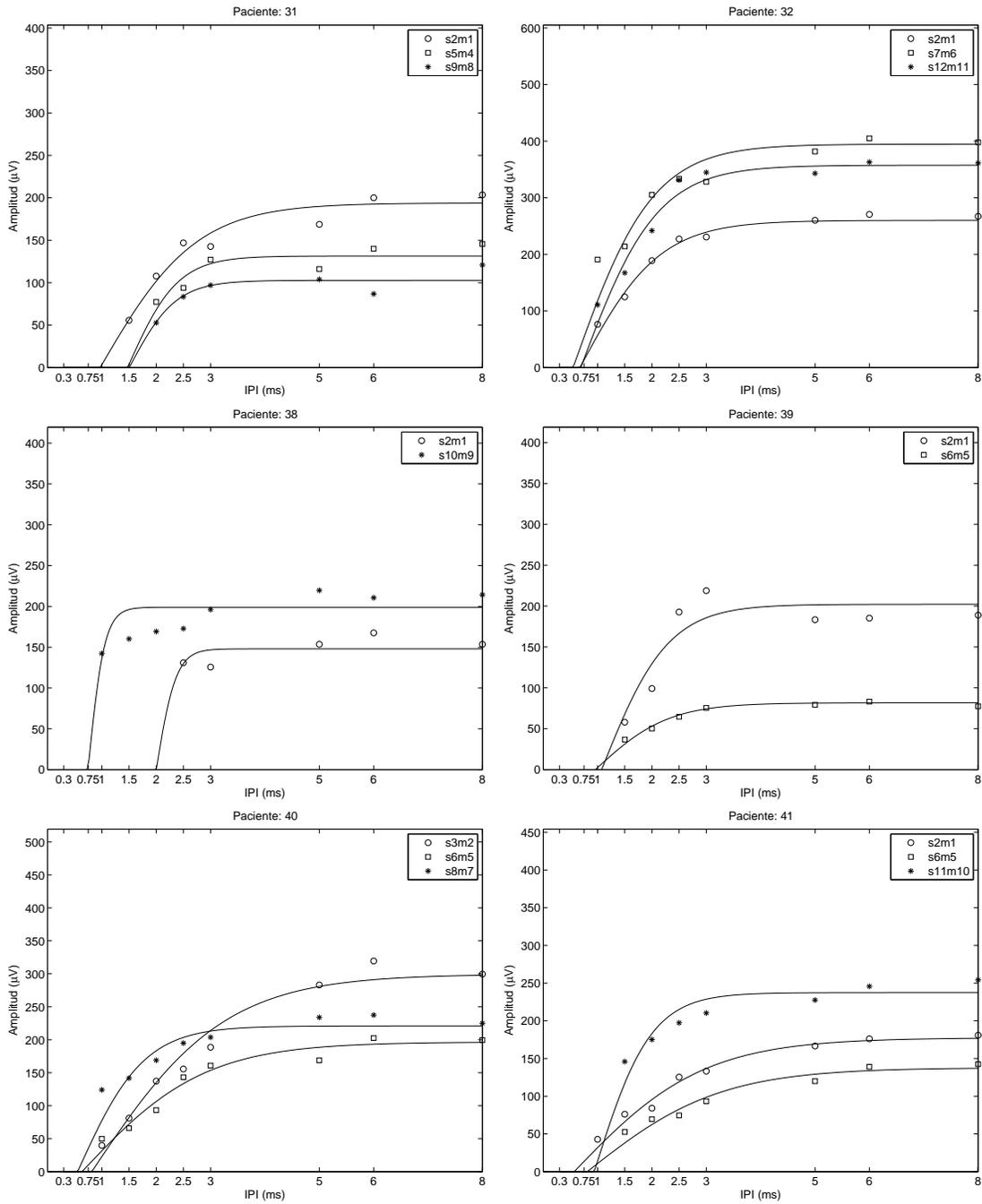


Figura B.4: Curvas recuperación para los pacientes 31, 32, 38, 39, 40 y 41. Se incluye función de ajuste S.

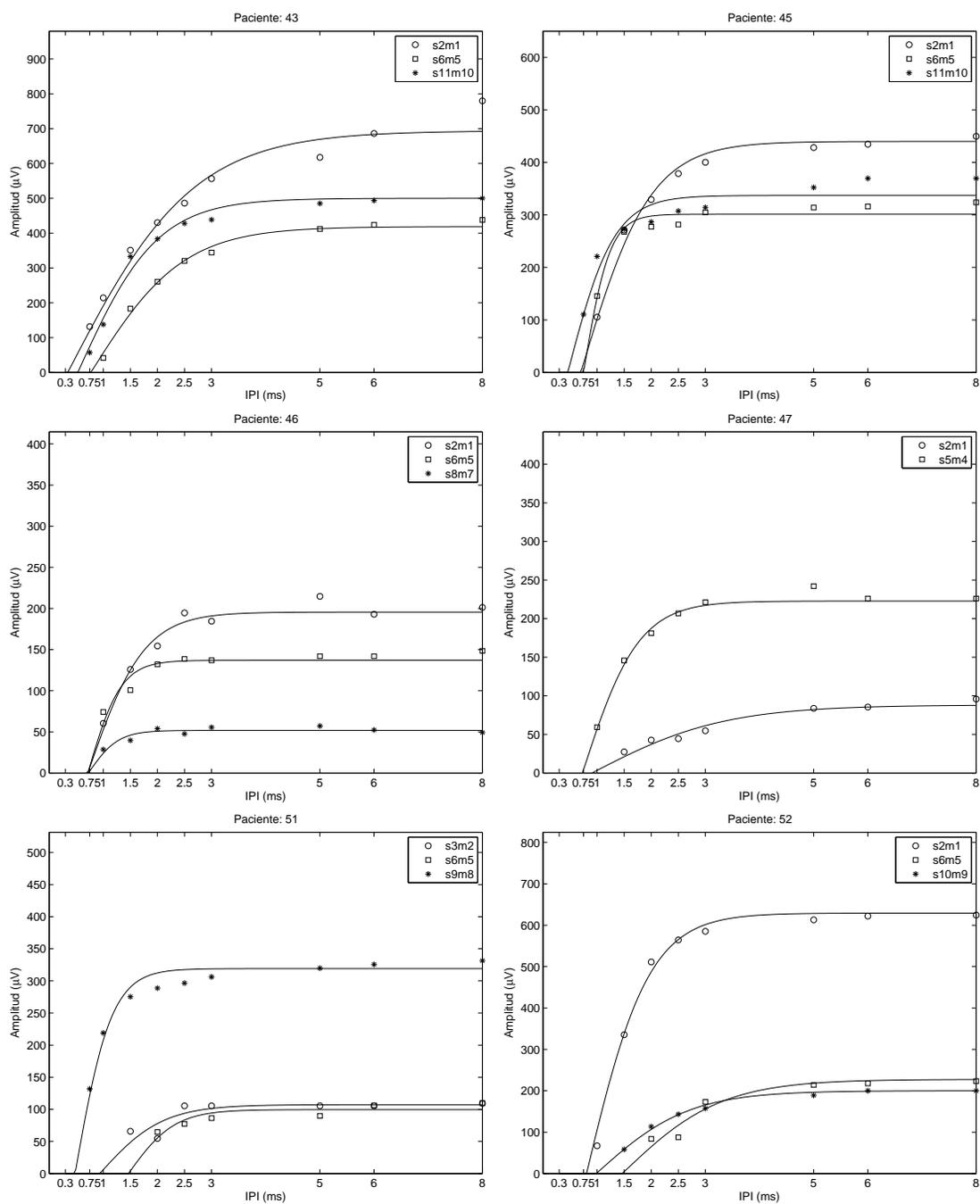


Figura B.5: Curvas recuperación para los pacientes 43, 45, 46, 47, 51 y 52. Se incluye función de ajuste S.

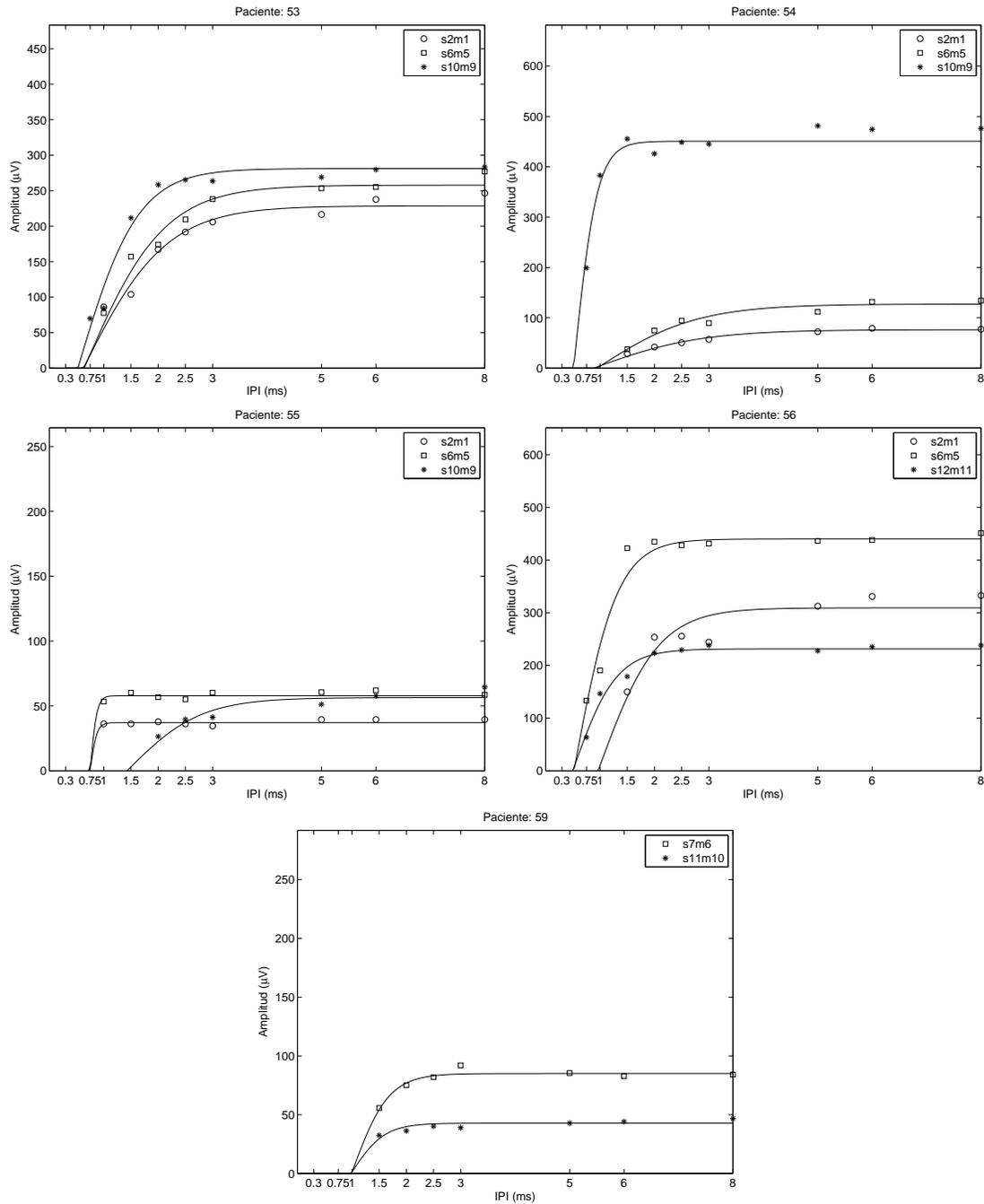


Figura B.6: Curvas recuperación para los pacientes 53, 54, 55, 56 y 59. Se incluye función de ajuste S .

Apéndice C

Curvas crecimiento de amplitud

Pac.	Elect.	T -level(nC)	C -level(nC)	A_{max} (μ V)	A (μ V)	a	T (nC)	T_0 (nC)	T_{50} (nC)	T_{90} (nC)	$(T_{90} - T_0)$ (nC)
1	1	0.228	18.957	413.959	533.721	0.1325	10	8.668	11.307	14.095	5.427
1	6	0.228	19.641	331.917	414.868	0.1300	10	8.894	11.533	14.095	5.201
1	11	0.228	20.325	39.017	39.017	0.0025	15	13.266	13.342	13.492	0.226
2	1	1.827	18.727	502.377	647.136	0.1275	22	17.602	24.929	32.907	15.305
2	6	1.827	22.152	119.224	154.713	0.1100	25	21.021	27.045	33.558	12.537
2	10	1.827	26.732	230.842	254.319	0.0500	29	25.091	28.511	33.232	8.141
3	1	1.370	14.845	194.678	282.784	0.0775	15	13.915	16.364	18.716	4.802
3	6	1.599	16.672	445.381	750.318	0.1225	13	12.004	15.384	18.569	6.565
3	11	1.599	17.356	291.866	335.092	0.0525	13	11.906	14.307	17.638	5.732
5	5	1.559	24.680	419.487	468.576	0.0625	11	10.312	14.789	21.709	11.397
5	10	1.370	26.240	248.893	473.196	0.1500	16	14.653	20.352	25.508	10.854
6	1	0.276	28.660	309.814	428.156	0.1000	20	17.448	21.464	25.589	8.141
6	6	0.276	29.750	248.482	265.693	0.1000	19	17.504	20.989	24.372	6.868
6	10	0.276	30.860	362.830	518.092	0.1000	22	19.387	23.849	28.432	9.045
7	6	0.000	30.586	160.605	149.988	0.0500	16	11.940	15.558	21.889	9.950
7	11	0.000	21.267	64.469	57.897	0.0625	12	7.779	12.482	20.080	12.302
8	1	0.000	20.097	208.706	221.363	0.0650	23	18.784	24.271	32.925	14.141
8	4	0.000	22.381	253.656	261.967	0.0425	33	27.859	31.447	36.935	9.075
8	6	0.000	22.454	91.213	117.351	0.0875	33	27.859	33.558	39.678	11.819
9	1	1.654	18.720	130.566	128.849	0.0475	16	13.568	16.254	20.772	7.205
9	6	1.748	22.840	203.863	242.287	0.1475	24	18.181	31.477	47.216	29.035
9	10	1.654	20.320	236.377	260.089	0.1100	24	17.910	29.035	44.503	26.593
10	1	2.260	24.862	433.873	493.544	0.1475	14	9.226	19.067	30.790	21.564
10	4	2.260	26.800	205.087	229.176	0.1500	13	10.553	17.940	26.382	15.829
10	6	2.260	26.800	757.717	791.743	0.0650	13	7.236	15.075	28.643	21.407
11	1	0.969	38.749	1101.957	1222.697	0.0875	16	14.668	17.307	20.050	5.382
11	6	0.969	38.749	614.047	813.190	0.1300	14	12.241	15.935	19.734	7.492
11	10	0.969	40.047	497.005	510.722	0.0450	13	10.613	12.784	16.523	5.910
12	1	0.000	16.900	365.726	420.482	0.1275	10	9.196	11.683	14.171	4.975
12	5	0.000	15.072	173.235	216.651	0.1300	10	8.819	11.382	14.095	5.276
12	6	0.000	15.072	289.061	298.111	0.0525	12	9.950	11.849	14.834	4.884
14	1	1.732	55.670	130.362	135.730	0.0850	36	29.017	41.065	59.301	30.283
14	4	1.732	52.060	32.356	32.799	0.0100	58	50.183	51.811	54.416	4.233
15	1	1.228	29.172	278.677	274.764	0.0875	21	15.678	23.879	36.663	20.985
15	5	1.228	31.015	200.581	184.800	0.0225	25	21.510	23.301	26.231	4.722
15	10	1.228	33.475	153.326	147.107	0.0175	30	25.206	26.810	29.560	4.354
16	1	0.000	15.530	527.027	697.216	0.1175	13	10.999	13.930	16.942	5.943
16	5	0.000	23.120	207.617	276.196	0.1300	14	12.241	15.935	19.734	7.492
16	10	0.000	21.720	296.877	450.139	0.1500	13	10.933	15.207	19.575	8.643
18	1	2.441	17.818	116.949	145.836	0.1450	12	8.864	13.613	18.889	10.025
18	5	2.929	24.407	275.143	359.392	0.1325	18	15.603	20.352	25.372	9.769
19	1	1.299	28.325	355.787	478.447	0.1500	17	13.719	20.352	27.437	13.719
19	5	1.299	29.370	154.961	187.667	0.1500	17	13.417	20.050	27.286	13.869
19	11	1.299	29.370	147.184	205.534	0.1350	24	20.623	27.136	33.648	13.025

Tabla C.1: *Parámetros considerados de las curvas de crecimiento de la amplitud.*

Pac.	Elect.	T -lev(nC)	C -lev(nC)	$A_{max}(\mu V)$	$A(\mu V)$	a	T (nC)	T_0 (nC)	T_{50} (nC)	T_{90} (nC)	$(T_{90} - T_0)$ (nC)
22	1	0.992	52.085	206.943	221.852	0.0750	23	18.090	22.975	30.392	12.302
22	4	0.961	50.428	59.020	62.584	0.0525	18	13.387	17.186	23.337	9.950
22	7	0.898	45.329	92.072	93.268	0.0525	18	13.206	17.005	23.156	9.950
23	1	1.441	52.355	1290.926	1358.090	0.0850	16	12.302	18.271	27.678	15.377
23	4	1.347	54.292	979.728	1034.082	0.0825	16	12.482	18.452	27.497	15.015
23	9	4.134	74.438	321.471	333.331	0.0700	14	9.497	15.618	25.538	16.040
24	1	2.284	15.300	439.777	566.972	0.1350	15	12.075	17.774	24.422	12.347
24	4	2.284	20.320	201.575	271.204	0.1450	18	14.789	19.945	25.236	10.447
24	9	2.284	21.010	209.138	244.267	0.1000	15	12.075	16.960	23.472	11.397
25	1	0.000	17.818	300.689	385.915	0.1200	13	10.779	14.307	18.030	7.251
25	4	0.000	25.383	441.997	556.865	0.1500	20	17.005	24.784	33.106	16.101
25	6	0.000	32.230	308.998	348.526	0.1500	21	17.367	28.945	42.452	25.085
26	1	1.165	27.440	246.210	333.395	0.1375	14	11.819	15.724	19.628	7.809
26	4	1.165	28.770	283.915	330.602	0.0875	18	15.060	19.131	24.422	9.362
26	9	1.165	27.020	465.925	551.719	0.1500	12	10.176	16.688	24.015	13.839
27	1	1.220	20.744	311.964	314.298	0.0675	17	13.116	17.186	23.518	10.402
27	6	1.220	22.209	187.776	201.137	0.0675	20	16.432	20.352	25.930	9.497
28	2	1.859	55.759	232.425	304.425	0.0875	21	18.317	21.844	25.508	7.191
28	5	1.795	53.865	328.600	432.698	0.0900	21	17.910	21.573	25.508	7.598
28	10	1.859	57.627	184.497	196.059	0.0650	24	20.080	24.603	31.116	11.035
30	1	1.378	28.940	210.860	214.517	0.0575	13	10.779	13.033	16.364	5.585
30	4	1.378	33.341	60.462	61.981	0.0325	23	19.899	21.859	25.176	5.276
30	10	1.378	33.896	70.858	70.858	0.0025	36	31.839	32.020	32.382	0.543
31	1	0.914	19.520	268.189	327.081	0.1050	18	14.925	19.538	24.829	9.905
31	4	0.914	23.180	152.046	160.185	0.0525	23	19.899	22.915	27.136	7.236
31	8	2.055	28.560	89.642	91.425	0.0275	24	19.899	21.889	25.327	5.427
32	1	0.000	15.070	312.128	419.184	0.1300	10	8.668	11.307	14.020	5.352
32	6	0.000	15.530	442.939	567.562	0.1500	8	6.633	9.950	13.643	7.010
32	11	0.000	16.670	377.510	456.449	0.1000	10	8.291	10.779	13.719	5.427
33	1	0.000	10.500	67.322	71.530	0.0325	9	8.126	8.812	9.761	1.636
33	6	0.000	13.810	82.417	98.948	0.0950	16	13.930	16.779	19.839	5.910
34	1	0.228	27.900	65.617	53.443	0.0325	17	13.266	15.226	18.693	5.427
34	7	0.244	30.520	346.638	330.693	0.1500	17	7.055	29.005	59.186	52.131
34	11	2.008	29.320	180.672	176.800	0.0175	26	17.246	19.990	24.693	7.447
36	1	5.628	52.960	524.609	749.539	0.1475	23	19.628	28.704	38.412	18.784
36	4	6.494	57.130	346.214	353.098	0.0550	27	21.226	26.774	35.457	14.231
36	9	6.494	47.850	567.117	705.814	0.1375	21	17.367	28.462	41.970	24.603
37	1	0.512	60.890	280.049	283.708	0.0925	27	20.020	28.462	40.281	20.261
37	4	0.512	65.000	112.609	111.906	0.0575	24	15.558	24.241	38.352	22.794
37	9	0.496	61.530	841.233	804.822	0.0400	22	14.261	19.568	28.854	14.593
38	1	0.000	20.780	152.008	155.345	0.0400	23	19.899	22.312	26.080	6.181
38	5	0.000	26.730	440.985	557.505	0.1500	30	23.337	35.548	48.844	25.508
38	9	0.000	21.720	290.026	289.533	0.1225	18	9.497	22.251	40.704	31.206

Tabla C.2: *Parámetros considerados de las curvas de crecimiento de la amplitud.*

Pac.	Elect.	T-level(nC)	C-level(nC)	$A_{max}(\mu V)$	$A(\mu V)$	a	T(nC)	T_0 (nC)	T_{50} (nC)	T_{90} (nC)	$(T_{90} - T_0)$ (nC)
39	1	1.040	28.325	336.394	443.667	0.0900	19	15.920	19.176	22.673	6.754
39	5	1.299	28.325	201.249	259.741	0.1375	18	15.332	20.216	25.236	9.905
39	10	2.598	32.477	425.589	514.710	0.1200	23	18.995	27.437	37.568	18.573
40	2	1.598	15.980	516.552	648.249	0.1500	13	11.080	15.829	20.804	9.724
40	5	1.598	18.720	589.048	748.605	0.1500	13	11.646	16.281	20.917	9.271
40	7	1.827	18.720	386.565	504.118	0.1500	13	10.515	15.490	20.578	10.063
41	1	0.685	15.529	488.065	670.223	0.1150	12	10.221	13.296	16.734	6.513
41	5	0.457	15.529	140.658	152.843	0.0525	21	17.910	20.623	24.422	6.513
41	10	0.457	18.957	343.709	447.321	0.1325	16	13.749	18.090	22.432	8.683
43	1	3.198	25.460	947.337	1279.455	0.1500	8	7.387	10.553	13.869	6.482
43	5	3.198	29.370	802.560	1165.189	0.1350	12	10.221	13.477	16.824	6.603
43	10	4.411	35.820	538.818	560.573	0.0750	12	8.955	13.025	19.538	10.583
44	1	0.000	29.240	687.660	694.540	0.0300	24	15.558	20.261	27.497	11.940
44	3	0.000	30.720	686.079	710.534	0.0850	16	7.960	20.261	40.884	32.925
44	5	0.000	38.090	462.988	459.398	0.0425	26	17.638	24.302	35.668	18.030
45	1	0.276	30.090	507.635	605.184	0.0850	15	13.425	15.874	18.520	5.095
45	5	0.276	39.050	349.736	414.155	0.0900	15	13.229	15.776	18.520	5.291
45	10	0.276	35.160	342.162	349.189	0.0725	16	12.482	17.729	26.050	13.568
46	1	1.370	13.360	379.337	501.553	0.1400	20	16.462	24.060	32.744	16.281
46	5	1.142	15.070	251.063	354.334	0.1500	18	14.382	19.809	25.236	10.854
46	7	1.599	17.320	77.626	79.826	0.1475	23	16.040	25.960	37.357	21.317
47	1	1.827	14.845	397.213	510.717	0.1300	10	8.819	11.382	14.095	5.276
47	4	1.827	16.672	542.632	653.000	0.0875	16	14.457	17.095	19.945	5.487
47	11	1.827	18.043	510.589	633.428	0.1500	16	12.482	21.166	31.658	19.176
48	1	1.228	26.101	550.461	702.990	0.1475	19	15.196	25.327	37.146	21.950
48	4	1.228	26.410	142.714	176.941	0.1475	21	14.714	26.774	41.487	26.774
50	2	0.228	15.300	61.306	71.494	0.0500	13	11.608	12.889	14.322	2.714
50	5	0.457	18.950	99.196	110.905	0.0500	13	11.759	12.965	14.397	2.638
50	10	0.685	15.300	184.282	241.741	0.1500	10	8.231	12.211	16.462	8.231
51	2	1.827	25.380	163.038	194.590	0.0950	15	12.935	15.580	18.422	5.487
51	5	1.827	28.300	129.134	171.378	0.0900	19	16.040	19.296	22.673	6.633
51	8	1.827	30.010	331.362	404.634	0.0825	16	13.824	16.568	19.734	5.910
52	1	0.276	36.530	692.752	843.226	0.0875	14	12.211	14.563	17.005	4.794
52	5	0.276	37.760	392.839	445.308	0.0875	14	12.573	14.834	17.186	4.613
52	9	0.276	38.100	392.255	514.884	0.1275	16	14.231	18.332	22.553	8.322
53	1	0.000	26.180	287.083	346.497	0.1500	17	13.568	20.201	27.286	13.719
53	5	0.000	33.340	411.956	558.953	0.1350	18	15.332	20.216	25.236	9.905
53	9	0.000	23.700	345.060	373.687	0.0825	15	12.075	16.281	22.523	10.447
54	1	2.055	22.152	210.940	278.525	0.0875	16	14.246	16.884	19.839	5.593
54	5	2.055	24.653	226.714	285.899	0.0925	19	15.920	19.176	22.673	6.754
54	9	2.055	24.653	585.594	680.600	0.1500	12	9.362	15.874	23.744	14.382
55	1	0.000	52.530	165.323	209.796	0.0875	28	24.422	29.126	34.010	9.588
55	5	0.000	52.530	113.893	132.135	0.1500	24	18.181	31.477	47.216	29.035
55	9	0.000	52.060	77.879	108.020	0.1500	28	22.583	30.814	39.256	16.673
56	1	1.456	32.620	425.886	474.393	0.1000	20	15.920	22.432	31.116	15.196
56	5	1.456	32.620	597.782	700.530	0.1500	16	12.663	21.528	31.658	18.995
56	11	2.330	34.960	527.064	580.646	0.1500	16	13.749	22.251	32.020	18.271

Tabla C.3: *Parámetros considerados de las curvas de crecimiento de la amplitud.*

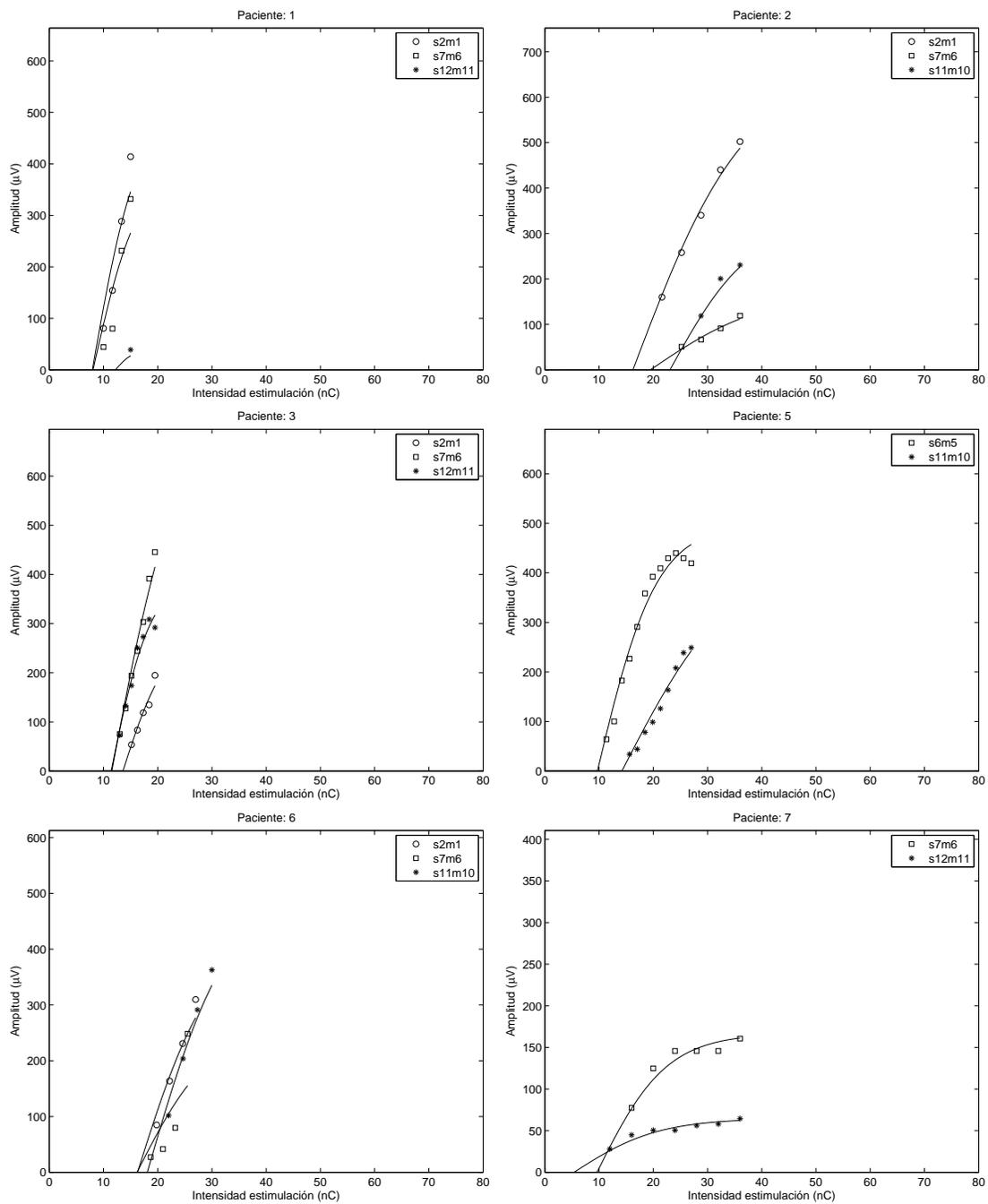


Figura C.1: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 1, 2, 3, 5, 6 y 7. Se incluye función de ajuste S.

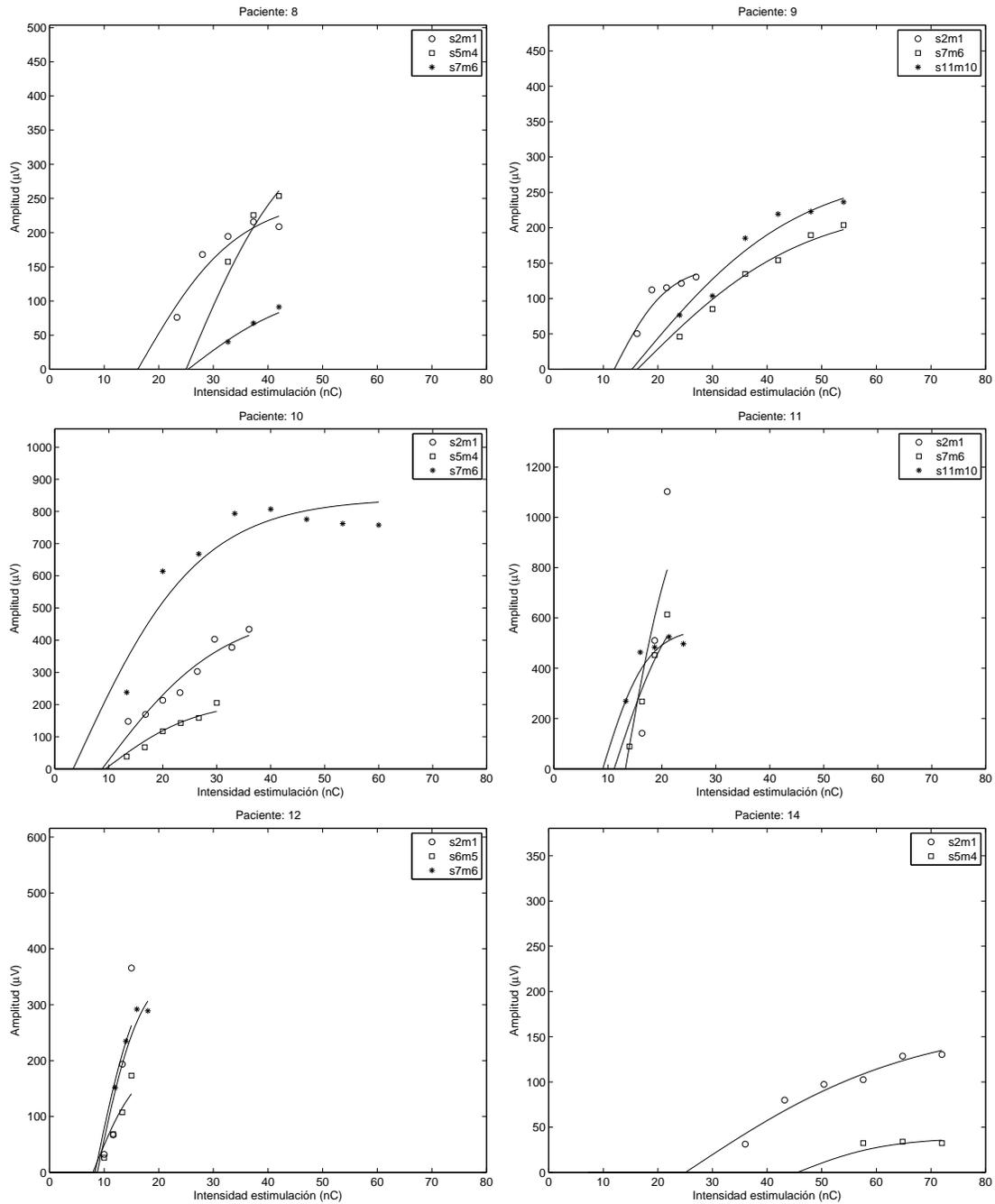


Figura C.2: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 8, 9, 10, 11, 12 y 14. Se incluye función de ajuste S.

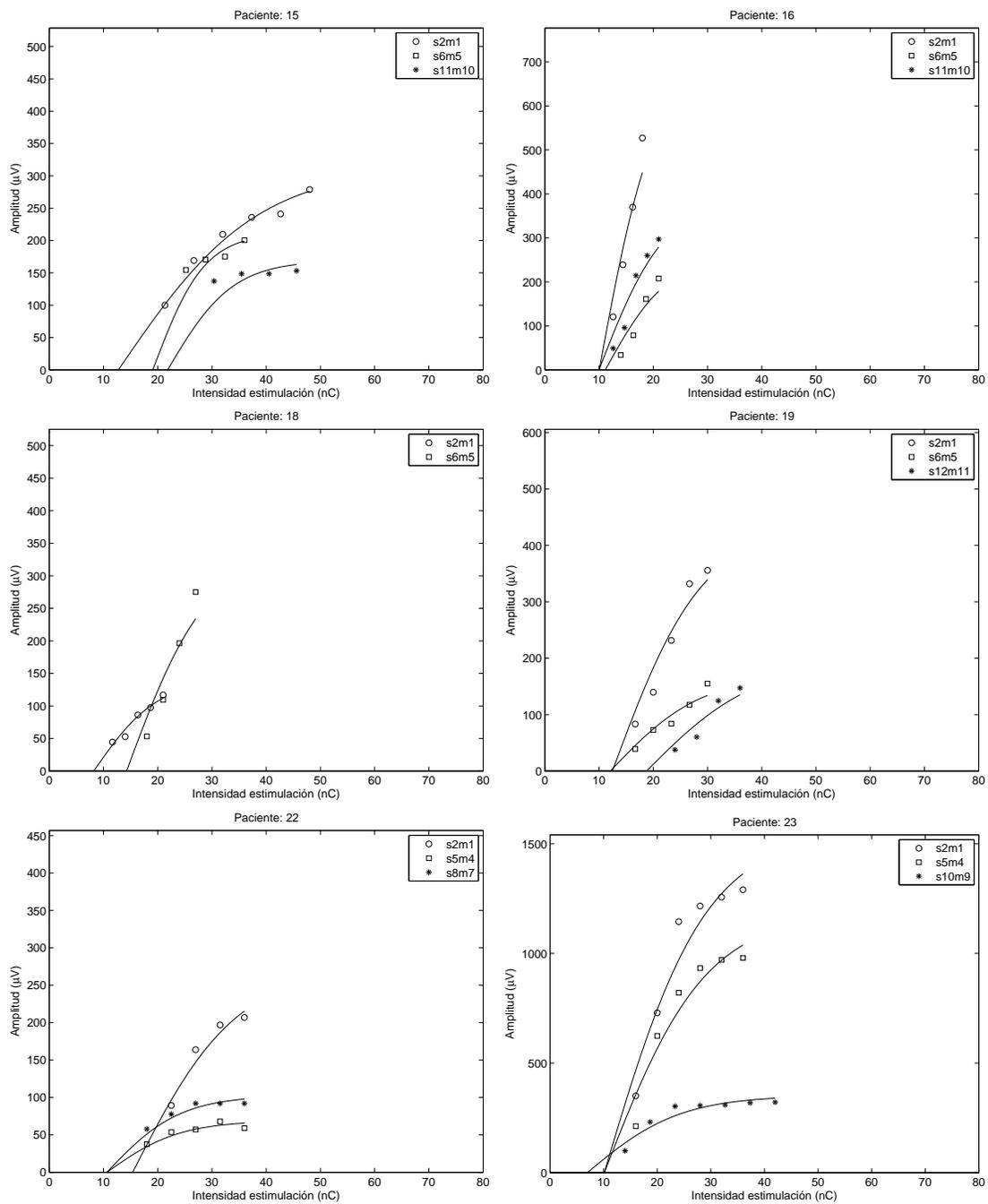


Figura C.3: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 15, 16, 18, 19, 22 y 23. Se incluye función de ajuste S.

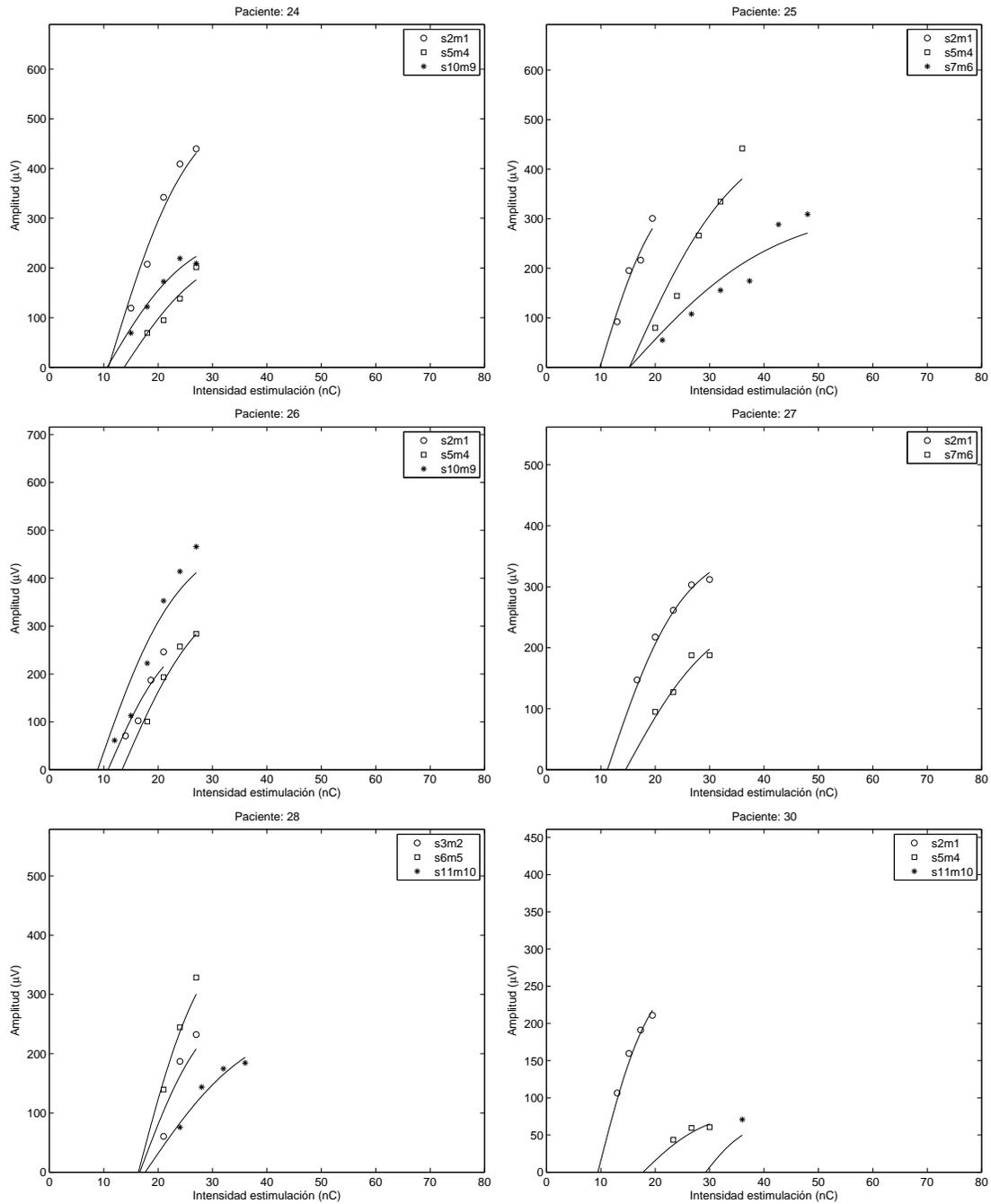


Figura C.4: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 24, 25, 26, 27, 28 y 30. Se incluye función de ajuste S .

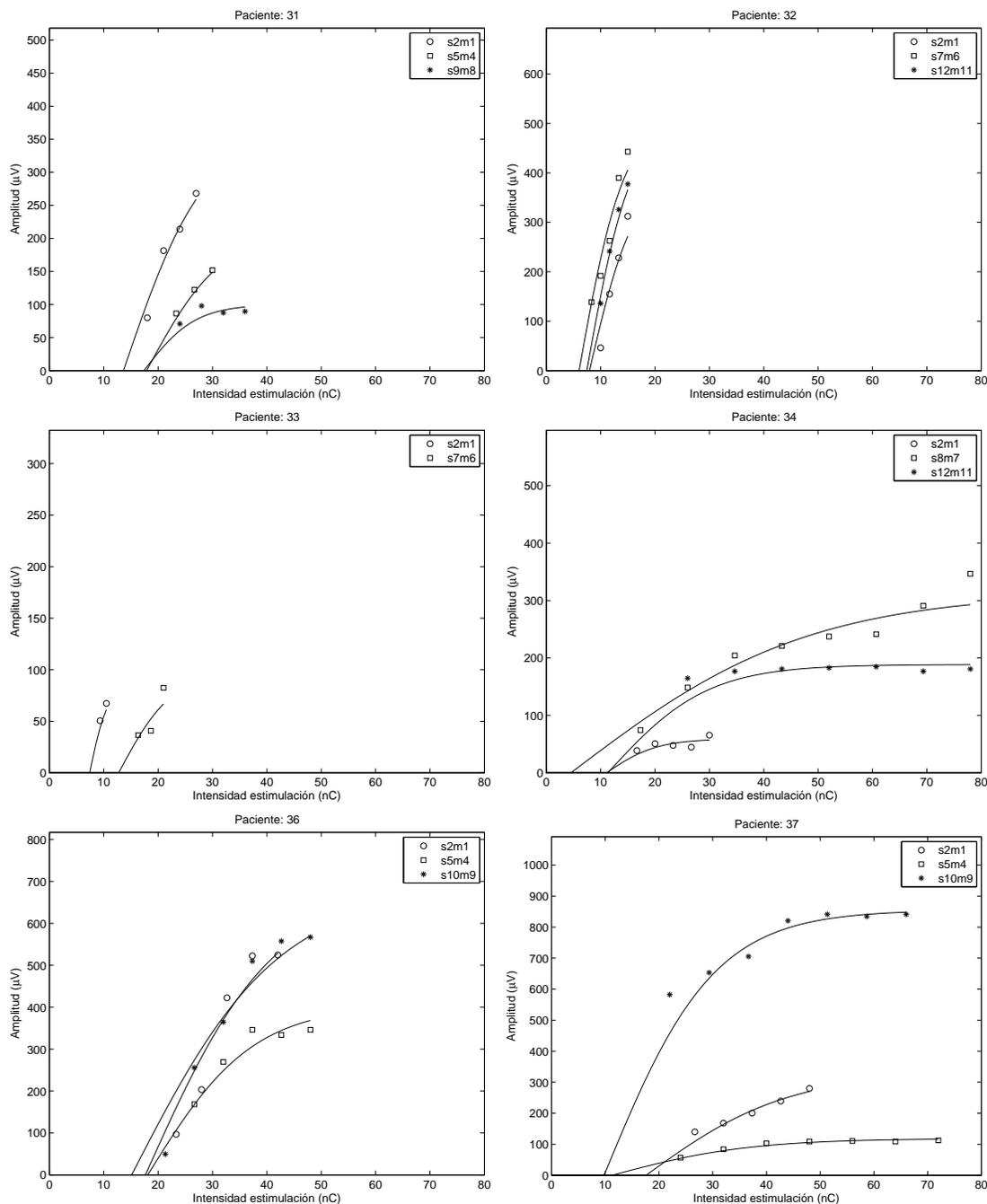


Figura C.5: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 31, 32, 33, 34, 36 y 37. Se incluye función de ajuste S.

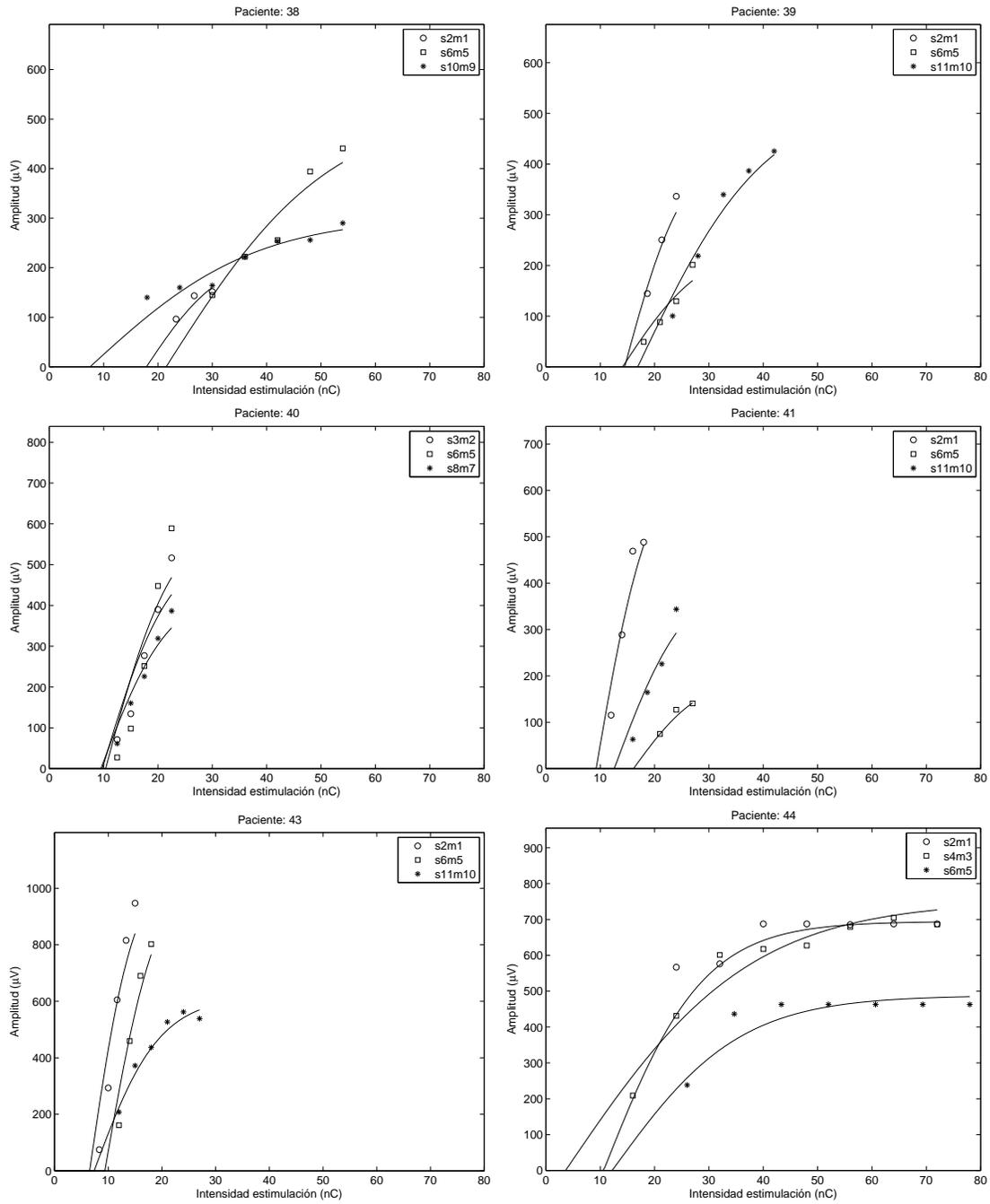


Figura C.6: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 38, 39, 40, 41, 43 y 44. Se incluye función de ajuste S.

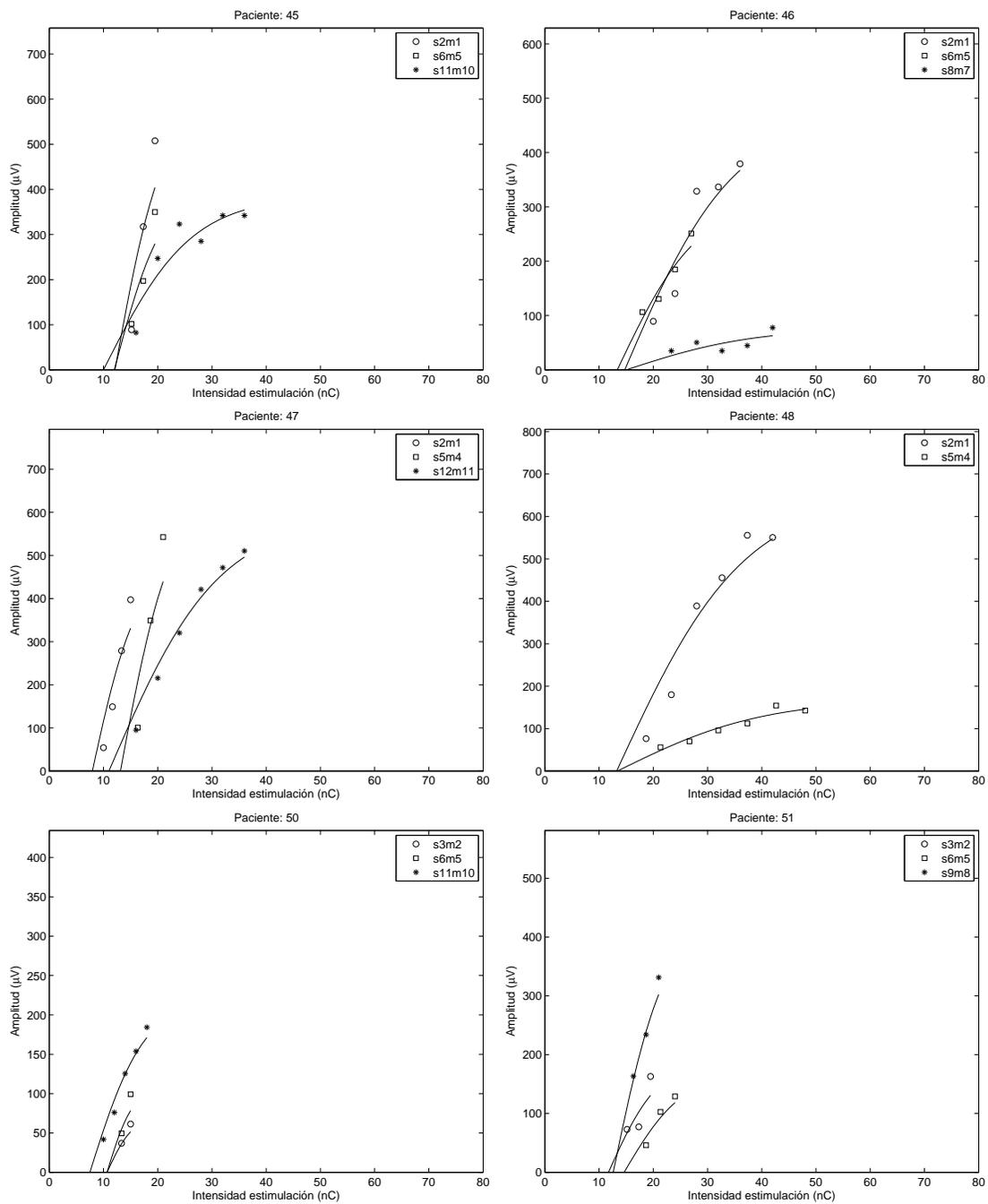


Figura C.7: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 45, 46, 47, 48, 50 y 51. Se incluye función de ajuste S.

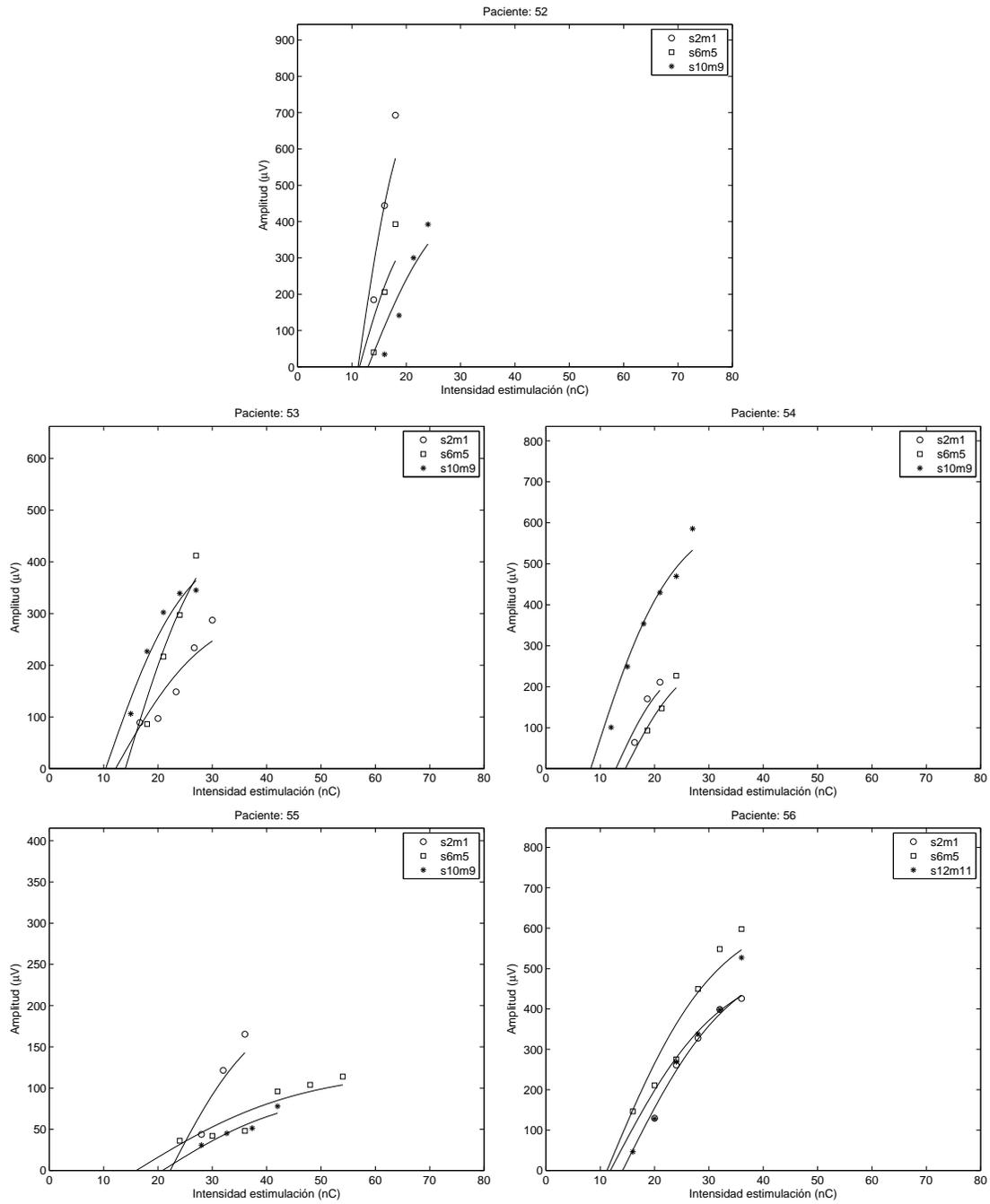


Figura C.8: Curvas crecimiento de amplitud para los pacientes 52, 53, 54, 55, 56. Se incluye función de ajuste S.

Bibliografía

- [Abbas1998] P.J. Abbas, C.J. Brown, M.L. Hughes, y S.H. Hong. *First International Symposium and Workshop. Objective measures in cochlear implantation. Nottingham*, chapter Temporal response measures of evoked auditory nerve activity using the Nucleus C124M neural response telemetry. 1998.
- [Almqvist1993] B. Almqvist, S. Harris, y K.E. Jönsson. *Cochlear Implant: New perspectives. International Symposium. Toulouse*, chapter Electrical brainstem responses in cochlear implants patients. Karger. Basel, 1993.
- [Alvarez2004] I. Álvarez, A. De la Torre, y M. Sainz. *XIX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio, Barcelona*, chapter Desarrollo de un sistema portátil para adquisición de respuestas evocadas del tronco cerebral en pacientes con implante coclear. 2004.
- [Alvarez2006a] I. Alvarez, A. de la Torre, y M. Sainz. “Desarrollo de un sistema portátil para adquisición de respuestas evocadas del tronco cerebral en pacientes con implante coclear,”. *Auditio*, (1(3)), 2006.
- [Alvarez2007] I. Alvarez, A. de la Torre, M. Sainz, C. Roldán, H. Schoesser, y P. Spitzer. “Generalized alternating stimulation: a novel method to reduce stimulus artifact in electrically-evoked compound action potentials,”. *Journal of Neuroscience Methods*, ((accepted)), 2007.
- [Avan1992] P. Avan, P. Loth, C. Menguy, y M. Teyssou. “Hypothetical roles of middle ear muscles in the guinea pig,”. *Hear Res.*, (59):59–69, 1992.
- [Babb1978] T.L. Babb, E. Mariani, G.M. Strain, J.P. Lieb, H.V. Soper, y P.H. Crandall. “A sample and hold amplifier system for stimulus artifact suppression,”. *Electroenceph Clin Neurophys*, (44):528–31, 1978.

- [Badih2002] L. Badih y S. Gallego. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Young children fitting methodology with the Digisonic Convex cochlear implant. 2002.
- [Banfai1982] P. Banfai, G. Hortmann, y A. Karczag. “Bestimmende Faktoren und deren Verhältnis zueinander in bezug auf den Erfolg bei dem Cochlear Implant,”. *European Archives of OtoRhinoLaryngology*, (235):2–3, 1982.
- [Battey2003] J.F. Battey. *How your brain understands what your ear hears*, chapter Information about Hearing, Communication and Understanding. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, EEUU, 2003.
- [Bekesy1960] G. Bekesy. *Experiments in Hearing*. Mc Graw-Hill Book. New York, 1960.
- [Blogg1990] T. Blogg y W.D. Reid. “A digital technique for stimulus artefact reduction,”. *Electroenceph Clin Neurophys*, (76):557–61, 1990.
- [Botros2006] A. Botros, B. van Dijk, y M. Killian. “AutoNRT: An automated system that measures ECAP thresholds with the Nucleus(R) Freedom cochlear implant via machine intelligence,”. *Artif Intell Med. In press*, 2006.
- [Brill1997] S. Brill, W. Gsöttner, J. Helms, C. Ilberg, W. Baumgartner, J.Müller, y J. Kiefer. “Optimization of channel number and stimulation rate for the fast continuous interleaved sampling strategy in the Combi-40+,”. *The American Journal of Otology*, (18):104–106, 1997.
- [Browarsky2005] D. Browarsky y M. Martín. *XIV Seminario de Ingeniería Biomédica, Universidad de la República*, chapter Implantes Cocleares: historia y estrategias. 2005.
- [Brown1990] C.J. Brown y P.J. Abbas. “Electrically evoked whole-nerve action potentials: Data from human cochlear implant users,”. *J. Acoustic. Soc. Am.*, (88):1385–1391, 1990.
- [Brown1990a] C.J. Brown y P.J. Abbas. “Electrically evoked whole-nerve action potentials: parametric data from the cat,”. *J. Acoustic. Soc. Am.*, (88):2205–2210, 1990.
- [Brown1993] C.D. Brown, T. Antognelli, y W.P. Gibson. *Cochlear Implant: New perspectives. International Symposium. Toulouse*, chapter Auditory brainstem response evoked by electrical stimulation with a cochlear implant. Karger. Basel, 1993.
- [Brown1994] M. C. Brown. “The antidromic compound action potential of the auditory nerve,”. *J. Neurophysiol.*, (71):1826–1834, 1994.

- [Brown1996] C.J. Brown, P.J. Abbas, J. Borland, y M.R. Bertschy. “Electrically evoked whole nerve action potentials in Ineraid cochlear implants users: responses to different stimulating electrode configurations and comparison to psychophysical responses,”. *J. Speech Hear. Res.*, (39):453–67, 1996.
- [Brown1999] C.J. Brown, S.M. Lopez, M.L. Hughes, y P.J. Abbas. “Relationship between EABR thresholds and levels used to program the Clarion speech processor,”. *Ann. Otol Rhinol Laryngol*, (108):50–57, 1999.
- [Brown2000] C.J. Brown, M.L. Hughes, B. Luk, P.J. Abbas, A. Wolaver, y J. Gervais. “The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program Nucleus 24 speech processor: Data from adults,”. *Ear and Hearing*, (21(2)):151–163, 2000.
- [Brown2001] C.J. Brown, P.J. Abbas, y M.L. Hughes. “Clinical applications of NRT,”. *2nd International Symposium and Workshop on Objective Measures in Cochlear Implantation. Lyon, France*, 2001.
- [Bruce1999] I.C. Bruce, L.S. Irlicht, M.W. White, S.J. OLeary, S. Dynes, E. Javel, y G.M. Clark. “A stochastic model of the electrically stimulated auditory nerve: pulse-train response,”. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, (46):630–637, 1999.
- [Caner2005] G. Caner, L. Arnold, y L. Olgun. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants, Hannover*, chapter Is it possible to optimise program parameters using objective measures such as NRI and eSRT? 2005.
- [Cartee2000] L.A. Cartee, C.C. Van den Honert, C.C. Finley, y R.L. Miller. “Evaluation of a model of the cochlear neural membrane. I. Physiological measurement of membrane characteristics in response to intrameatal electrical stimulation,”. *Hear. Res.*, (146):143–152, 2000.
- [Chouard1983] C.H. Chouard, C. Fugian, B. Meyer, y H. Lacombe. “Long term results of multi-channel cochlear implant,”. *NY Acad Sci*, (405):387–411, 1983.
- [Chouard1985] C.H. Chouard, C. Fugian, B. Meyer, y F. Chabolle. “Multichannel sensorial intracochlear implanted device: description and clinical results,”. *NY: Futura Publishing Co*, pages 281–295, 1985.
- [Ciges1986] M. Ciges. “Fisiología de la recepción sonora,”. *Anales de Otorrinolaringología*, (1):19–34, 1986.

- [Clark1981] G.M. Clark, Y.C. Tong, y L.F. Martin. “A multiple channel cochlear implant: An evaluation using open-set CID sentences,”. *Laryngoscope*, (91):628–634, 1981.
- [Cullington2000] H. Cullington. “Preliminary neural response telemetry results,”. *British Journal of Audiology*, (34):131–140, 2000.
- [Davis1983] H. Davis. “An active process in cochlear mechanics,”. *Hear Research*, (9):79–90, 1983.
- [Dawson1997] P.W. Dawson, M. Skok, y G.M. Clark. “The effect of loudness imbalance between electrodes in cochlear implant users,”. *Ear. Hear.*, (18):156–165, 1997.
- [DelaTorre2002] A. de la Torre, M. Sainz, y C. Roldán. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Influence of placement and configuration of the electrodes over the perception using cochlear implants. 2002.
- [DelaTorre2002b] A. de la Torre, M. Sainz, C. Roldán, J.M. Ruiz, y J.L. Vargas. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Evolution and stability of the programming parameters in the Combi40+ cochlear implant. 2002.
- [DelaTorre2002c] A. de la Torre, M. Sainz, J.M. Ruiz, C. Roldán, y J.L. Vargas. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter A numerical method for artifact suppression in EABR measurements of cochlear implanted patients. 2002.
- [Dharanipragada2006] S. Dharanipragada y K. Visweswariah. “Gaussian Mixture Models with Covariances or Precisions in Shared Multiple Subspaces,”. *IEEE Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, (14(4)):1255–1266, 2006.
- [DiNardo2003] W. Di Nardo, S. Ippolito, N. Quaranta, G. Cadoni, y J. Galli. “Correlation between NRT measurement and behavioural levels in patients with the Nucleus 24 cochlear implant,”. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, (23):352–355, 2003.
- [Dillier1977] N. Dillier, L.J. Leifer, y T. Spillmann. “Erfahrungen mit elektrischer Stimulation des Hörnervs mittels Ohrkanal- und Promontoriumselektroden,”. *Rexton Audio Symposium, Bommer AG (Zürich)*, (4):39–48, 1977.
- [Dillier1995] N. Dillier, R.D. Battmer, y W.H. Doring. “Multicentric field-evaluation of a new speech coding strategy for cochlear implants,”. *Audiology*, (34):145–159, 1995.
- [Dillier2000] N. Dillier. “Objective measures in cochlear implantation: methods and applications,”. *5th European Symp. on Paediatric Cochlear Implantation-2000, Antwerp*, pages 72–73, 2000.

- [Djourno1953a] A. Djourno. "Excitation induite localisée à distance,". *C. R. Sciences*, (236):2337–2338, 1953.
- [Djourno1953b] A. Djourno. "Les méthodes d'excitation électrique localisée à distance,". *La Médecine*, 1953.
- [Djourno1957] A. Djourno y C. Eyriés. "Prothèse auditive par excitation électrique à distance du nerf sensoriel à l'aide d'un bobinage inclus à demeure,". *La Presse Médicale*, (65):14–17, 1957.
- [Djourno1958] A. Djourno y D. Kayser. "Perspective nouvelles en matière de prothèse sensorielle par action direct sur les fibres ou les centres nerveux,". *CR de la société de biologie*, (152):1433–1434, 1958.
- [Dorman1997] M. Dorman, P. Loizou, y D. Rainey. "Simulating the effect of cochlear implant electrode insertion-depth on speech understanding,". *The Journal of the Acoustical Society of America*, (102):2993–2996, 1997.
- [Dorman1997a] M. Dorman y P. Loizou. "Changes in speech intelligibility as a function of time and signal processing strategy for an Ineraid patient fitted with Continuous Interleaved Sampling (CIS) processors,". *Ear and Hearing*, (18):147–155, 1997.
- [Douek1983] E. Douek, A.J. Fourcin, y B. C. Moore. "Clinical aspects of extracochlear electrical stimulation,". *Annals of the New York Academy of Sciences*, (405):332, 1983.
- [Doyle1963] J. Doyle. "Electrical Stimulation in Eighth Nerve Deafness,". *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society*, (28):148–150, 1963.
- [Dynes1996] S.B. Dynes. "Discharge characteristics of auditory nerve fibers for pulsatile electrical stimuli,". *Massachusetts Institute of Technology. Ph.D. dissertation*, 1996.
- [Eddington1978] D.K. Eddington, W.H. Dobbelle, D.E. Brackmann, M.G. Mladejovsky, y J.L. Parkin. "Auditory prosthesis research with multiple-channel intracochlear in man,". *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, (87(suppl 53)):5–39, 1978.
- [Eddington1980] D. Eddington. "Speech discrimination in deaf subjects with cochlear implants,". *Journal of the Acoustical Society of America*, (68(3)):885–891, 1980.
- [Entralgo1973] P.L. Entralgo, A. Albarracín, y D.G. Guillén. *Historia Universal de la Medicina*, volume 5, chapter Fisiología de la Ilustración, pages 45–62. Salvat, Barcelona, 1973.

- [Erfanian1998] A. Erfanian, H.J. Chizeck, y R.M. Hashemi. "Using evoked EMG as a synthetic force sensor of isometric electrically stimulated muscle,". *IEEE Trans Biomed Eng*, (45(2)):188–202, 1998.
- [Eyries1957] C.C. Eyriés. "Experience personnelle,". *Les Cahiers dO.R.L.*, (14):679–681, 1957.
- [Falk2004] T.H. Falk y W.Y. Chan. "Objective Speech Quality Assessment Using Gaussian Mixture Models,". *Proc. 32nd Biennial Symposium on Communications*, pages 169–171, 2004.
- [Franck2001] K.H. Franck y S.J. Norton. "Estimation of Psychophysical Levels Using the Electrically Evoked Compound Action Potential Measured with the Neural Response Telemetry Capabilities of Cochlear Corporation's CI24M Device,". *Ear and Hearing*, (22(4)):289–299, 2001.
- [Freeman1971] J.A. Freeman. "An electronic stimulus artifact suppressor,". *Electroenceph Clin Neurophys*, (31):170–2, 1971.
- [Frohne-Buchner2005] C. Frohne-Buchner, M. Brendel, y A. Büchner. "Artefact reduction in Neural Response Imaging via a modified stimulation signal,". *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants*, Hannover 2005.
- [Fu1999] Q.J. Fu y R.V. Shannon. "Effect of acoustic dynamic range on phoneme recognition in quiet and noise by cochlear implant users,". *The Journal of the Acoustical Society of America*, (106):65–70, 1999.
- [Galvani1791] L. Galvani. "De viribus electricitatis in motu musculari commentarius,". *Bonon. Sci. Art. Inst. Acad. Comment, Bologna*, (7):363–418, 1791.
- [Gantz1994] B.J. Gantz, C.J. Brown, y P.J. Abbas. "Intraoperative measures of electrically evoked auditory nerve compound action potential,". *American Journal of Otolaryngology*, (15):137–144, 1994.
- [Geddes1989] L.A. Geddes y L.E. Baker. *Principles of applied biomedical instrumentation*, chapter Electrodes.
- [Geddes1997] L.A. Geddes. "Historical evolution of circuit models for the electrode-electrolyte interface,". *Annals of Biomedical Engineering*, (25):1–14, 1997.
- [Gillispie1972] Ch. Gillispie. *Dictionary of scientific biography*, volume 5. Charles Scribner's sons, New York, 1972.

- [Gossett1908] W.S. Gossett. *Student, On the Probable Error of the Mean*. Biometrika, 1908.
- [Gray1987] R.M. Gray. “Oversampled Sigma-Delta Modulation,”. *IEEE Transactions on Communications*, (35(5)):481–489, 1987.
- [Harding1991] G.W. Harding. “A method for eliminating the stimulus artifact from digital recordings of the direct cortical response,”. *Comp Biomed Res*, (24):183–95, 1991.
- [Harrison1981] R.V. Harrison, J.M. Aran, y M. Negrevergne. “The Frequency Selectivity of the Normal and Pathological Human Cochlea,”. *Arch Otorhinolaryngol.*, (230):221–227, 1981.
- [Hartmann1984] R. Hartmann, G. Topp, y R. Klinke. “Discharge patterns of cat primary auditory fibers with electrical stimulation of the cochlea,”. *Hear. Res.*, (13):47–62, 1984.
- [Hedelin2000] P. Hedelin y J. Skoglund. “Vector Quantization Based on Gaussian Mixture Models,”. *IEEE Transactions on Speech and Audio Processing*, (8(4)):385–401, 2000.
- [Hines1996] A.E. Hines, P.E. Crago, G.J. Chapman, y C. Billian. “Stimulus artifact removal in EMG from muscles adjacent to stimulated muscles,”. *J Neurosci Meth*, (64):55–62, 1996.
- [Hodges1997] A.W. Hodges, T.J. Balkany, R.A. Ruth, P.R. Lambert, S. Doland-Ash, y J.J. Schloffman. “Electrical middle ear muscle reflex: use in cochlear implant programming,”. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, (117):255–261, 1997.
- [Hughes2000] M.L. Hughes, C.J. Brown, P.J. Abbas, y A. Wolaver. “Comparison of EAP Thresholds with MAP Levels in the Nucleus 24 Cochlear Implant: Data from Children,”. *Ear and Hearing*, (21(2)):164–174, 2000.
- [Jackson1991] J.E. Jackson. *A User’s Guide to Principal Components*. John Wiley and Sons, 1991.
- [Kanert2005] W. Kanert. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants, Hannover*, chapter Evaluation of Nucleus NRT based speech processor fitting in children. 2005.
- [Kates1993] J.M. Kates. “Accurate Tuning Curves in a Cochlear Model,”. *IEEE Transactions of speech and audio processing*, (1(4)):453–462, 1993.
- [Kemp1978] D.T. Kemp. “Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system,”. *J Acous Soc Am*, (64):1386–1391, 1978.

- [Kiang1965] N.Y. Kiang, T. Watanabe, E.F. Thomas, y L.C. Clark. “Discharge pattern of single fibers in the cat’s auditory nerve,”. *MIT Press*, 1965.
- [Kiang1974] N.Y. Kiang y E.C. Moxon. “Tails of tuning curves of auditory nerve fibers,”. *J. Acoust. Soc. Am*, (55(3)):620–630, 1974.
- [Kiss1989] I. Kiss y P. Shizgal. “Improved artifact rejection and isolation of compound action potentials by means of digital subtraction,”. *J Neurosci Meth*, (30):219–29, 1989.
- [Knaflitz1988] M. Knaflitz y R. Merletti. “Suppression of stimulus artifacts from myoelectric evoked potential recordings,”. *IEEE Trans Biomed Eng*, (35(9)):758–63, 1988.
- [Kuhn-Inacker2002] H. Kühn-Inacker, R. Mederake, F. Schön, J. Müller, y J. Helms. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Fitting of very young children. 2002.
- [Leblanc2006] A. Leblanc. *Atlas de los órganos de la audición y el equilibrio*, chapter Una guía práctica para el otorrinolaringólogo. 2006.
- [Legouix1959] J.P. Legouix y S. Tarab. “Experimental study of bone conduction in ears with mechanical impairment of three ossicles,”. *J. Acoust. Soc. Am.*, (31):1453–1458, 1959.
- [Loizou1998] P.C. Loizou. “Mimicking the human ear,”. *IEEE Signal Processing Magazine*, pages 101–130, 1998.
- [Loizou2000] P.C. Loizou, O. Poroy, y M. Dorman. “The effect of parametric variations of cochlear implant processors on speech understanding,”. *The Journal of the Acoustical Society of America*, (108):790–802, 2000.
- [Martin2004] W. Martin, C. Klop, A. Hartlooper, J.J. Briare, y J.H. Frijns. “A New Method for Dealing with the Stimulus Artefact in Electrically Evoked Compound Action Potential Measurements,”. *Acta Otolaryngol*, (124):137–143, 2004.
- [Mason1993b] S.M. Mason, S. Sheppard, C.W. Garnham, M. E. Lutman, G.M. O’Donoghue, y K.P. Gibbin. *Cochlear Implant: New perspectives. International Symposium. Toulouse*, chapter Application of intraoperative recordings of electrically evoked ABRs in a Paediatric cochlear implant programme. Karger. Basel, 1993.
- [Mason1995] S. Mason y C. Garnham. “Intra-operative test protocol,”. *EP Workshop Electrophysiological and Objective Tests in Paediatric Cochlear Implantation*, pages 32–44, 1995.

- [McGill1982] K.C. McGill, K.L. Cummins, B.B. Dorfman, L.J. Berlizot, K. Luetkemeyer, D.G. Nishimura, y B. Widrow. "On the nature and elimination of stimulus artifact in nerve signals evoked and recorded using surface electrodes,". *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, (29):129–137, 1982.
- [McKay2005] C. McKay. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants, Hannover*, chapter The trouble with NRT: Insights from a Loudness Model. 2005.
- [Mendenhall1994] W. Mendenhall y T. Sincich. *Statistics for engineering and the sciences*. Prentice Hall, 1994.
- [Merletti1992] R. Merletti, M. Knafitz, y C.J. DeLuca. "Electrically evoked myoelectric signals,". *Crit Rev Biomed Eng*, (19(4)):293–340, 1992.
- [Michelson1971] R.P. Michelson. "The results of electrical stimulation of the cochlea in human sensory deafness,". *Ann Otol Rhinol Laryngol*, (80):914–919, 1971.
- [Miller1998] C.A. Miller, P.J. Abbas, J.T. Rubinstein, B.K. Robinson, A.J. Matsuoka, y G. Woodworth. "Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: Responses to monopolar, monophasic stimulation,". *Hearing Research*, (119):142–154, 1998.
- [Miller2000] C.A. Miller, P.J. Abbas, y C.J. Brown. "An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential,". *Ear & Hearing*, (21(4)):280–290, 2000.
- [Miller2001] C.A. Miller, P.J. Abbas, y B.K. Robinson. "Response Properties of the Refractory Auditory Nerve Fiber,". *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, (2):216–232, 2001.
- [Minzly1993] J. Minzly, J. Mizrahi, N. Hakim, y A. Liberson. "Stimulus artefact suppressor for EMG recording during FES by a constant current stimulator,". *Med Biol Eng Comp*, (31):72–5, 1993.
- [Montgomery1996] D.C. Montgomery y G.C. Runger. *Probabilidad y estadística aplicada a la ingeniería*. Limusa Wiley, 1996.
- [Morita2003] T. Morita, Y. Naito, T. Hirai, S. Yamaguchi, y J. Ito. "The relationship between the intraoperative ECAP threshold and postoperative behavioral levels: the difference bet-

ween postlingually deafened adults and prelingually deafened pediatric cochlear implant users,”. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, (260):67–72, 2003.

- [Morsnowski2005] K.A. Morsnowski. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants, Hannover*, chapter Streamline fitting of speech processors using automatically recorded ECAPs. 2005.
- [Overstreet2004] E.H. Overstreet. “New objective measurement techniques and their relationship to HiResk program settings,”. *International Congress Series*, (1273):35–39, 2004.
- [Parsa1998] V. Parsa, P. Parker, y R. Scott. “Convergence characteristics of two algorithms in non-linear stimulus artefact cancellation for electrically evoked potential enhancement,”. *Med Biol Eng Comp*, (36):202–14, 1998.
- [Pedemonte1999] M. Pedemonte y P.M. Narins. “Las células ciliadas de la cóclea, un ejemplo de transducción bidireccional,”. *Actas de Fisiología*, (5):79–107, 1999.
- [Peeters1989] S. Peeters, J. Marquet, F.E. Offeciers, W. Bosiers, J. Kinsbergen, y M. Van Durme. “Cochlear implants: the Laura prosthesis,”. *J Med Eng Technol*, (13):76–80, 1989.
- [Polak2005] M. Polak, A. Hodges, y T. Balkany. “ECAP, ESR and subjective levels for two different Nucleus 24 electrode arrays,”. *Otology & Neurotology*, (26):639–645, 2005.
- [Pozo1978] F.D. Pozo y J.R. Delgado. “Hybrid stimulator for chronic experiments,”. *IEEE Trans Biomed Eng*, (25(1)):92–5, 1978.
- [Ragheb1990] T. Ragheb y L.A. Geddes. “Electrical properties of metallic electrodes,”. *Med. & Biol.Eng. & Comput*, (28):182–186, 1990.
- [Razza2005] S. Razza. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants, Hannover*, chapter Correlation between NRT and subjective thresholds. 2005.
- [Roby1975] R.J. Roby y E. Lettich. “A simplified circuit for stimulus artefact suppression,”. *Electroenceph Clin Neurophys*, (39):85–87, 1975.
- [Rodriguez2004] R.M. Rodriguez. *Potenciales de tronco cerebral evocados mediante estimulación multielectrodo en pacientes con implante coclear*. PhD thesis, Universidad de Granada, 2004.

- [Rodriguez2004a] R. Rodriguez, M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, M. Schmidt, y C. Garnham. *II Meeting Consensus on Auditory Implants, Valencia (España)*, chapter Evoked Auditory Brainstem Responses with multielectrode stimulation in cochlear implant patients. 2004.
- [Roskar1983] E. Roskar y A. Roskar. *Third Medical Conference on Biomedical Engineering, Yugoslavia*, chapter Microcomputer based electromyographic recording system with stimulus artefact suppression. 1983.
- [Rubinstein2004] J.T. Rubinstein. “How cochlear implants encode speech,”. *Electroenceph Clin Neurophys*, (12):444–448, 2004.
- [Ruiz2002] J.M. Ruiz, M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, y J.L. Vargas. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Application of EABR for fitting cochlear implant processors. 2002.
- [Ruiz2002a] J.M. Ruiz. *Potenciales de tronco cerebral evocados mediante estimulación eléctrica en pacientes con implante coclear*. PhD thesis, Universidad de Granada, sep 2002.
- [Ruiz2004] J.M. Ruiz, M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, y J.L. Vargas. *II Meeting Consensus on Auditory Implants, Valencia (España)*, chapter Application of EABR measurements for balancing cochlear implant programming maps. 2004.
- [Sainz1992] M. Sainz. *Potenciales evocados somatosensoriales, visuales y auditivos*. M. Ciges, J. Artieda, M. Sainz, M. Stingl de Mendez, chapter Principios generales de estimulación y registro en potenciales evocados auditivos. 1992.
- [Sainz2002a] M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, J.M. Ruiz, y J.L. Vargas. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Distribution along the cochlea of the stimulation levels in cochlear implanted patients. 2002.
- [Sainz2002b] M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, J.M. Ruiz, y J.L. Vargas. “Analysis of electrical thresholds and maximum comfortable levels in cochlear implanted patients. Application for programming the speech processor,”. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2002.
- [Sainz2002c] M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, J.M. Ruiz, y J.L. Vargas. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter Statistical analysis of programming maps in cochlear implants. Applications for fitting the processor. 2002.

- [Sainz2003] M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, J.M. Ruiz, y J.L. Vargas. “Analysis of programming maps and its application for balancing multichannel cochlear implants,”. *International Journal of Audiology*, (42):43–51, 2003.
- [Sainz2005] M. Sainz, A. De la Torre, I. Alvarez, y P. Spitzer. “Processing of artifact in electrically evoked action potentials,”. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants*, Hannover 2005.
- [Sainz2005a] M. Sainz, A. De la Torre, I. Alvarez, y P. Spitzer. “Estimation of the refractory period based on electrically evoked compound action potentials,”. *4th International Symposium and Workshops Objectives Measures in Cochlear Implants*, Hannover 2005.
- [Schmidt1997] M. Schmidt y A. Griesser. “Long-term stability of fitting parameters with the Combi-40,”. *The American Journal of Otology*, (18):109–110, 1997.
- [Schosser2001] H. Schosser, C.M. Zierhofer, y E.S. Hochmair. “Measuring electrically evoked compound action potentials using triphasic pulses for the reduction of the residual stimulation artifact,”. *Conference on Implantable Auditory Protheses*, Asilomar 2001.
- [Shaw1974] E.A. Shaw. *Handbook of Sensory Physiology*, chapter The external ear. Springer-Verlag, 1974.
- [Simmons1964] B. Simmons. “Electrical Stimulation of Acoustical Nerve and Inferior Colliculus,”. *Archives of Otolaryngology*, (79):559–567, 1964.
- [Smooenburg2002] G.F. Smooenburg, C. Willeboer, y J.E. van Dijk. “Speech perception in Nucleus CI24M cochlear implant users with processor settings based on electrically evoked compound action potential thresholds,”. *Audiology & Neurotology*, (7):335–347, 2002.
- [Solomonow1985] M. Solomonow, R. Baratta, T. Miwa, H. Shoji, y R. D'Ambrosia. “A technique for recording the EMG of electrically stimulated skeletal muscle,”. *J Orthoped*, (8(4)):492–5, 1985.
- [Spillmann1978] T. Spillmann, N. Dillier, y U. Fisch. “Entwicklung und klinische Evaluation einer implantierbaren Cochlea-Elektrode,”. *Akt Probl ORL*, (1):157–165, 1978.
- [Spitzer2006] P. Spitzer, C. Zierhofer, y E Hochmair. “Algorithm for multi-curve-fitting with shared parameters and a possible application in evoked compound action potential measurements,”. *BioMedical Engineering OnLine*, (5–13), 2006.
- [Spoendlin1972] H. Spoendlin. “Innervation densities of the cochlea,”. *Acta Otolaryng. (Stockh)*, (73):235, 1972.

- [Stephan2000] K. Stephan y K. Welzl-Müller. “Post-operative stapedius reflex tests with simultaneous loudness scaling in patients supplied with cochlear implants,”. *Audiology*, (39):13–18, 2000.
- [Stephens1963] W.G. Stephens. “The current-voltage relationship in human skin,”. *Med Elec Biol Eng*, (1):389–99, 1963.
- [Stevens1937] S.S. Stevens. “Acerca de la audición por medio de la estimulación eléctrica,”. *J acoust Soc Amer*, (8):191–195, 1937.
- [Stypulkowski1984] P.H. Stypulkowski y C.C. Van den Honert. “Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings,”. *Hear. Res.*, (14):205–223, 1984.
- [Thai-Van2001] H. Thai-Van, J.M. Chanal, C. Coudert, E. Veuillet, E. Truy, y L. Collet. “Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report,”. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (58):153–162, 2001.
- [Vargas2002] J.L. Vargas, M. Sainz, A. de la Torre, C. Roldán, y J.M. Ruiz. *6th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation*, chapter On the use of stapedius reflex for fitting cochlear implant processors. 2002.
- [Vargas2005] J.L. Vargas. *Medidas del reflejo estapedial en pacientes hipoacúsicos profundos portadores de implante coclear*. PhD thesis, Universidad de Granada, 2005.
- [Walpole1999] R.E. Walpole, R.H. Myers, y S.L. Myers. *Probabilidad y estadística para ingenieros*. Pearson Educación, 1999.
- [Wang2005] M. Wang. “Electrode models in electrical impedance tomography,”. *Journal of Zhejiang University*, (12):1386–1393, 2005.
- [Webster1988] J.G. Webster. *Bioelectrodes*. Wiley & Sons, 1988.
- [Webster1995] J.G. Webster. *Medical Instrumentation: Application and Design*. Wiley & Sons, 1995.
- [Wilson1991] B. Wilson, C. Finley, D. Lawson, R. Wolford, D. Eddington, y W. Rabinowitz. “Better speech recognition with cochlear implants,”. *Nature*, (352):236–238, 1991.
- [Wilson1995] B. Wilson, D. Lawson, y M. Zerbi. “Advances in coding strategies for cochlear implants,”. *Head and Neck Surgery*, (9):105–129, 1995.

- [Winchman2000] T. Winchman. "A digital averaging method for the removal of stimulus artifacts in neurophysiologic experiments,". *J Neurosci Meth*, (98):57–62, 2000.
- [Zhuang1996] X. Zhuang, Y. Huang, K. Palaniappan, y Y. Zhao. "Gaussian mixture density modeling, decomposition, and applications,". *IEEE Transactions on Image Processing*, (5):1293–1320, 1996.
- [Zierhofer1995] C. Zierhofer, I. Hochmair-Desoyer, y E. Hochmair. "Electronis design of a cochlear implant for multichannel high-rate pulsatile stimulation strategies,". *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, (3(1)):112–116, 1995.
- [Zierhofer2000] C. Zierhofer. "Adaptive Sigma-Delta Modulation with One-Bit Quantization,". *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, (47(5)):408–415, 2000.
- [Zimmerling1998] M.J. Zimmerling, P. Boyd, J.G. Bouzas, y J.R. Dacosta. *First International Symposium and Workshop. Objective measures in cochlear implantation, Nottingham*, chapter Electrically evoked compound action potential (EAP) recording in Innerais patients: influence of electrode configuration. 1998.
- [Zimmerling2002] M.J. Zimmerling y E.S. Hochmair. "EAP Recordings in Ineraid Patients-Correlations with Psychophysical Measures and Possible Implications for Patient Fitting,". *Ear and Hearing*, (23(2)):81–91, 2002.
- [Zollner1963] F. Zöllner y W.D. Keidel. "Gehörvermittlung durch elektrische Erregung des Nervus acusticus,". *Archiv der Ohren- Nasen-, Kehlkopfheilkunde*, (181):216–223, 1963.