



Università degli Studi di Padova
Scuola di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

Tesi di laurea magistrale

Algoritmi per la determinazione della funzionalità uditiva mediante rilevazione di potenziali evocati di stato stazionario.

Candidato:
Eleonora Gnocco
Matricola 1106101

Relatore:
Giovanni Sparacino

Correlatori:
Roberta Mazzucco (Inventis SRL, Padova)
Elisa Veronese (Inventis SRL, Padova)

Anno Accademico 2015–2016

Indice

1	Fondamenti di Audiologia e Audiometria	1
1.1	Apparato uditivo e trasmissione del suono	1
1.1.1	Le vie uditive periferiche	1
1.1.2	Il sistema uditivo centrale	4
1.2	Ipoacusia e perdita dell'udito	5
1.2.1	Ipoacusia trasmissiva	6
1.2.2	Ipoacusia neurosensoriale	6
1.2.3	Ipoacusia mista	7
1.3	Potenziali evocati uditivi	7
1.4	Tecniche d'indagine in audiologia ed audiometria	10
1.5	L'audiometria tonale e vocale	12
1.6	Decibel e soglia uditiva	14
1.7	L'Audiogramma	16
1.8	Scopo e presentazione della tesi	19
2	Auditory Steady-State Response	21
2.1	Origini dei potenziali evocati di stato stazionario	21
2.2	Generatori neuronali	23
2.3	ABR e ASSR: due test audiologici oggettivi a confronto	26
2.3.1	Caratteristiche che accomunano ABR e ASSR	26
2.3.2	Differenze fondamentali tra i test a risposte transienti e di stato stazionario	27
2.3.3	Caratteristiche di ampiezza e fase	30
2.4	Tipologie di stimoli impiegati in ASSR	31
2.4.1	Tono puro modulato in ampiezza	31
2.4.2	Tono puro modulato in frequenza	33
2.4.3	Modulazione mista	34
2.4.4	Repeating sequence gated tone	36
2.4.5	Chirp	37
2.5	Stimolazione multi-frequenza	38
2.6	Acquisizione del segnale	39

2.6.1	Strumentazione utilizzata	39
2.6.2	Posizionamento degli elettrodi e controllo dell'impedenza	40
2.6.3	Filtraggio, amplificazione e reiezione dei disturbi	41
2.6.4	Tipologie di acquisizione e averaging	41
2.7	Analisi nel dominio della frequenza	45
2.7.1	Test Statistici	45
2.8	Stopping rules	48
2.9	Variabili che influiscono sulle proprietà delle risposte ASSR	49
2.9.1	Variabili del soggetto	49
2.9.2	Variabili dovute alla tipologia di stimolo	50
2.10	Applicazioni cliniche	50
2.10.1	Stima della soglia uditiva	51
3	Analisi e confronto fra dispositivi	55
3.1	Acquisizione e protocolli	55
3.2	Metodi e test statistici	56
3.3	Presentazione dei risultati	57
4	Creazione di risposte ASSR simulate	61
4.1	Introduzione	61
4.2	Simulatore di risposte ASSR	61
4.3	Simulatore basato su pink noise e segnale sinusoidale	62
4.4	Simulatore di basato su modello AR e sistema I/O impulsivo	64
4.5	Simulatore basato su modello AR e sinusoidi con fase e ampiezza variabili	66
5	Algoritmi di ricerca delle risposte ASSR	71
5.1	Algoritmo per la rilevazione di risposte a singolo stimolo	71
5.2	Algoritmi per la rilevazione di stimoli simultanei	75
5.3	Risultati ottenuti	76
5.3.1	Presentazione dei risultati della simulazione	76
5.3.2	Andamento del rumore residuo con dati simulati	76
5.3.3	Ampiezza e fase spettrali delle risposte simulate	78
5.3.4	Test statistici e rilevazione delle risposte simulate	80
5.4	Prove e confronti effettuati con il dispositivo smart-EP	81
5.5	Conclusioni	88
A	Risultati ottenuti nelle simulazioni	91
	Bibliografia	103

Elenco delle figure

1.1	Struttura apparato uditivo periferico	2
1.2	Sezione trasversale del condotto cocleare	2
1.3	Struttura apparato uditivo centrale	5
1.4	ABR	9
1.5	Curve Isofoniche	14
1.6	Curva di minima udibilità	15
1.7	Audiogramma	17
1.8	Tracciato audiometrico soggetto normale	17
1.9	Tracciato audiometrico comune	18
2.1	Steady state evoked potentials	22
2.2	Trasduzione segnale	24
2.3	Tono modulato in ampiezza.	32
2.4	Tono puro modulato in frequenza.	34
2.5	Modulazione mista	35
2.6	Repeating sequence gated tone	36
2.7	Costruzione di uno stimolo chirp.	38
2.8	Repeating sequence gated tone	40
2.9	Sigle posizioni sullo scalpo.	40
2.10	Weighted averaging pesato sulle singole epoche	43
2.11	Acquisizione sweep su due buffer distinti	44
2.12	Test statistici	48
2.13	Stima della soglia uditiva attraverso le risposte ASSR	52
3.1	Interfaccia software Neuro-Audio di Neurosoft.	58
3.2	Interfaccia software Smart-EP (Intelligent Hearing System) [acquisizione	59
3.3	Interfaccia software Smart-EP (Intelligent Hearing System)[analisi	59
4.1	Simulazione di risposta ASSR utilizzando rumore rosa (Segnale).	63
4.2	Simulazione di risposta ASSR utilizzando rumore rosa (Spettro).	63
4.3	Averaging simulazione della risposta ASSR utilizzando rumore rosa (spettro).	64

4.4	Simulazione con sistema I/O e modello AR.	66
4.5	Diagramma delle componenti che costituiscono il simulatore	67
4.6	Simulazione sinusoide e armoniche (dominio del tempo)	68
4.7	Simulazione sinusoide e armoniche (dominio della frequenza)	68
4.8	Simulazione risposta evocata ASSR	69
5.1	Diagramma dei principali step eseguiti dall'algoritmo implementato.	72
5.2	Andamento del rumore residuo con averaging pesato (soglia: 4 nV)	77
5.3	Andamento del rumore residuo con averaging non pesato (soglia: 4 nV)	77
5.4	Andamento del rumore residuo con averaging pesato (soglia: 5 nV)	78
5.5	Rilevazione risposte per 5 differenti ampiezze di stimolo	79
5.6	Fasi spettrali alla frequenza di modulazione	80
5.7	Spettro calcolato con Matlab e con Smart-EP e loro differenza.	83

Elenco delle tabelle

2.1	Tabella confronto ABR e ASSR.	28
5.1	Tabella test d'esame IHS.	85
A.1	Tabella dati 1.	92
A.2	Tabella dati 1.	93
A.3	Tabella dati 2	94
A.4	Tabella dati 2	95
A.5	Tabella dati 3	96
A.6	Tabella dati 3	97
A.7	Tabella dati 4	98
A.8	Tabella dati 4	99

Sommario

L'intento di questa tesi è quello di effettuare uno studio riguardante i potenziali evocati di stato stazionario con il fine di individuare algoritmi che rilevino adeguatamente i parametri di interesse clinico.

Il primo passo è stato quello di presentare le ASSR studiandone le caratteristiche ed evidenziando gli aspetti di rilevazione che contraddistinguono queste risposte dai tradizionali esami audiometrici. Si è svolta un'analisi e un breve confronto riguardo le tecniche utilizzate da dispositivi commerciali per l'esame a potenziali di stato stazionario. Nella fase successiva della tesi si è creato un simulatore di potenziali evocati ed infine si è curata l'implementazione di algoritmi per la rilevazione delle risposte ASSR utilizzando il linguaggio di programmazione Matlab. L'implementazione del codice è stata quindi eseguita sulla base di dati simulati.

Capitolo 1

Fondamenti di Audiologia e Audiometria

Lo studio dei potenziali evocati uditivi è diventato oramai indispensabile per un'analisi oggettiva della soglia uditiva e più in generale per determinare le cause di un'eventuale compromissione delle normali funzioni dell'apparato uditivo o alterazioni del sistema centrale uditivo. Prima di addentrarci nel tema dei potenziali evocati facciamo una breve panoramica riguardante l'anatomia e la fisiologia dell'orecchio.

1.1 Apparato uditivo e trasmissione del suono

Il sistema uditivo può essere suddiviso in due grandi porzioni che comprendono da una parte le vie periferiche dedicate alla trasduzione del suono e dall'altra il sistema uditivo centrale che si occupa dell'elaborazione del segnale trasdotto.

1.1.1 Le vie uditive periferiche

Il sistema uditivo periferico, come si vede in figura 1.1, viene suddiviso in orecchio esterno, medio ed interno. Il primo, più esterno, ha il compito di convogliare le onde sonore verso l'interno e comprende il padiglione auricolare, unica parte visibile costituita da lamine cartilaginee e il meato acustico esterno, canale che porta le vibrazioni verso il timpano.

L'orecchio medio è costituito da membrana del timpano, cassa timpanica contenente la catena di ossicini (*incudine*, *martello* e *staffa*) e la *tuba di Eustachio*. Infine l'orecchio interno è sede dell'organo dell'udito e dell'organo dell'equilibrio; è formato da vescicole e canali intercomunicanti (*labirinto membranoso*) inseriti in una cavità detta *labirinto osseo*, nello spazio che li separa è presente un liquido o perilinf. All'interno della cavità si trova il vestibolo (*utricolo* e *sacculo*), i canali semicircolari ossei (organi dell'equilibrio) e la *chiocciola ossea* contenente il *condotto cocleare* (appartenente all'organo dell'udito).

La chiocciola ossea è un canale avvolto in tre giri su se stesso a spirale che occupa un'area dalla forma conica; essa presenta una base collegata al meato acustico interno e un apice. E' opportuno analizzare in dettaglio la composizione di questo condotto fondamentale, sede dell'organo dell'udito.

La coclea può essere suddivisa in tre sezioni principali (figura 1.2), condotto cocleare, *scala vestibolare* e *scala timpanica* e son presenti tre pareti (una parete esterna, una parete vestibolare e una parete timpanica). Nel canale spirale emerge la *lamina spirale ossea* che si origina nel pavimento del vestibolo ed ha un margine che aderisce al modiolo e un margine libero. Il condotto cocleare e il margine libero della lamina spirale separano la scala vestibolare da quella timpanica,

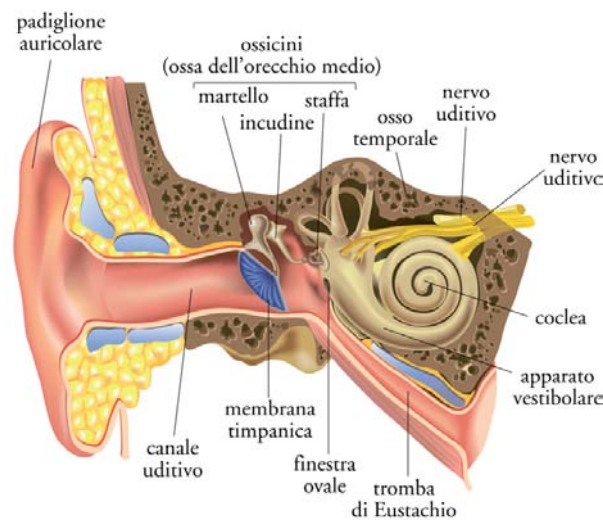


Figura 1.1: Struttura dell'apparato uditivo periferico (immagine proveniente da [http://www.treccani.it/enciclopedia/udito_\(Dizionario_di_Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/udito_(Dizionario_di_Medicina)/)).

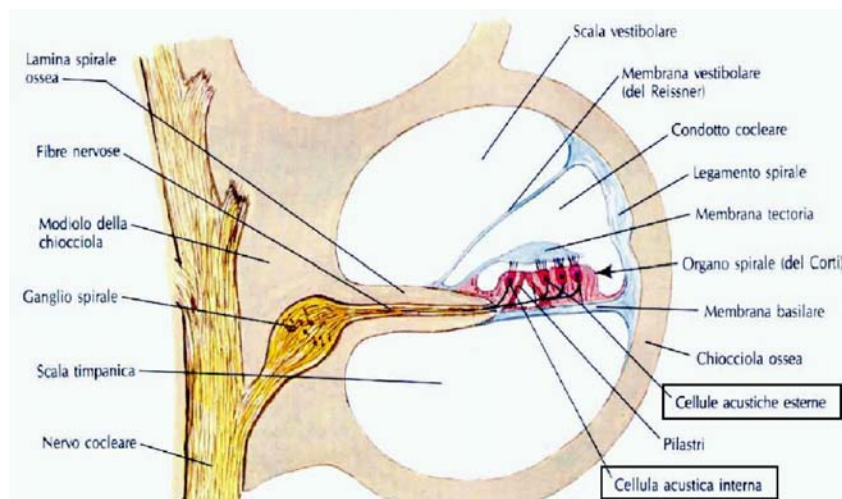


Figura 1.2: Sezione trasversale del condotto cocleare (immagine proveniente da <http://www.audiologia.unina.it/docECM/Dr.%20Marcelli.pdf>).

esse si uniranno soltanto a livello dell'apice. Nella parte esterna della parete timpanica, adiacente al margine libero della lamina spirale, è presente la *membrana basilare*, estremamente importante poiché ospita l'*organo di Corti*.

L'organo di Corti funge da recettore degli stimoli acustici esterni, si estende per tutta la lunghezza del condotto cocleare ed è costituito da *cellule di sostegno* e da cellule acustiche. Si dividono in base alla loro collocazione rispetto al canale cocleare in *cellule acustiche esterne* e *cellule acustiche interne*.

Le prime, più numerose, sono di forma cilindrica e presentano alla sommità una placca cuticolare dalla quale emergono le *ciglia acustiche*. Collegate alla *membrana tectoria*, una sottile lamina elastica, risultano più sensibili e vulnerabili in presenza di forti vibrazioni, sono costituite da un'innervazione di tipo efferente, hanno una funzione modulatrice nei riguardi dei recettori acustici.

Le seconde, presenti in minor numero, non sono in diretto contatto con la membrana tectoria, sono meno sensibili ma presentano terminazioni per lo più afferenti, quindi costituiscono le vere e proprie cellule sensoriali. Esse liberando un neuro trasmettitore, il glutammato, attivano le fibre nervose portando così l'informazione dall'organo di Corti al SNC [14]. Al di sopra dell'organo di Corti, quasi sospesa, è posta la membrana tectoria, in contatto con le ciglia delle cellule acustiche, implicate direttamente nel meccanismo di trasduzione del segnale.

Si analizzano ora i processi di trasmissione del suono che avvengono nelle vie uditive periferiche.

Lo scopo del sistema uditivo è quello di tramutare una vibrazione meccanica, ovvero il segnale sonoro, in un segnale elettrico codificabile dal sistema nervoso. Le vibrazioni sonore vengono raccolte dal padiglione auricolare per poi passare nel meato acustico esterno dove successivamente incontrano la membrana del timpano che fanno vibrare. Al fine di proteggere questa indispensabile membrana, la tromba di Eustachio mettendo in comunicazione orecchio medio e faringe, cerca di mantenere la stessa pressione ai due lati del timpano. Le sue vibrazioni inducono movimenti del manico del martello, trasmessi poi all'incudine e alla staffa; quest'ultima trasporta le vibrazioni dal timpano, regione relativamente ampia, alla finestra ovale, molto più piccola, moltiplicandone notevolmente la pressione. Se la pressione indotta è troppo elevata entrano in gioco il tensore del timpano e lo stapedio, muscoli effettori del *riflesso timpanico*, che irrigidendosi evitano che forti vibrazioni danneggino l'orecchio interno. Infatti la funzione dell'orecchio medio è sia quella di trasferire l'energia delle onde sonore dall'esterno verso la coclea e sia quella di protezione dell'orecchio interno da stimoli troppo elevati.

L'onda sonora si propaga successivamente dalla finestra ovale alla perilinfa lungo la scala vestibolare e timpanica facendo muovere la membrana basilare: le diverse frequenze di stimolo eccitano diverse porzioni della membrana. Questo accade perché le caratteristiche strutturali sono differenti, le fibre del giro basale sono più corte e vibrano per suoni acuti (alte frequenze), mentre quelle del giro apicale sono più lunghe e vibrano per suoni più bassi (basse frequenze). Inoltre le caratteristiche della membrana fanno sì che le zone stimulate siano limitate a porzioni molto

piccole della stessa, questo permette di scindere i toni uditi alle diverse frequenze. Le vibrazioni vengono trasmesse all'organo di Corti dove viene indotta una deflessione delle stereociglia delle cellule acustiche a contatto con la membrana tectoria. Questo piegamento provoca la depolarizzazione della membrana plasmatica delle cellule, apertura dei canali ionici, aumento della permeabilità degli ioni calcio e la liberazione del neurotrasmettitore posto in vescicole alla base delle cellule acustiche. A questo punto viene generato il vero e proprio potenziale d'azione che si trasmette lungo le terminazioni nervose del nervo cocleare fino al sistema uditivo centrale.

1.1.2 Il sistema uditivo centrale

Il suono raccolto e trasdotto in impulso elettrico deve essere elaborato dal sistema uditivo centrale, un insieme di complesse reti nervose che si propagano dall'orecchio attraverso il tronco encefalico fino alla corteccia uditiva. L'informazione viene elaborata anche da strutture nervose intermedie quali il *nucleo cocleare*, il *complesso olivare superiore* del tronco, il *collicolo inferiore* del mesencefalo e il *corpo genicolato mediale* del talamo (figura 1.3 nella pagina successiva). I primi protagonisti che portano all'elaborazione dei segnali nel sistema nervoso centrale (SNC) sono i neuroni di primo ordine i cui dendriti terminano in contatto con le cellule ciliate dell'organo di Corti e gli assoni formano la componente cocleare del nervo acustico. Essa avvolge il nervo acustico il quale si inserisce nel tronco encefalico a livello del nucleo cocleare dove si ramifica in più canali di fibre; qui è presente un primo centro di riconoscimento, elaborazione e smistamento dei segnali provenienti dalle vie acustiche afferenti (portano gli impulsi nervosi dai recettori sensoriali verso il SNC). Ogni fibra afferente entra in contatto con altri neuroni presenti nei nuclei cocleari facendo da collegamento con altre fibre afferenti.

Altre reti di interconnessioni coinvolgono fibre efferenti (dal SNC verso la periferia degli organi di senso) a livello del complesso olivare superiore. In questa porzione infatti si ha una prima elaborazione binaurale dei dati, ovvero la capacità del cervello di unire in un'unica informazione i due segnali derivanti da entrambi gli orecchi. Diversi fasci di fibre provenienti dal confluiscono in un unico canale a livello dei nuclei del *lemnisco laterale* per poi giungere nel nucleo centrale del collicolo inferiore. Da qui si dipartono fibre che portano verso il corpo genicolato mediale del talamo per arrivare fino alla corteccia uditiva.

L'organizzazione tonotopica presente nelle strutture periferiche viene mantenuta lungo tutte le vie intermedie centrali fino alla corteccia uditiva primaria.

Come già accennato il sistema uditivo centrale si occupa dell'elaborazione dei segnali provenienti da entrambi gli orecchi, questo serve per la localizzazione del suono sia sul piano orizzontale che sul piano verticale. Nel primo caso il sistema nervoso (oliva superiore) si basa sul ritardo interaurale o sulla differenza di intensità, ovvero confronta i segnali provenienti dai due orecchi, dato che il suono, in base alla sorgente e alla posizione del soggetto, stimolerà in momenti e intensità differenti le cellule ciliate delle due coclee. Della localizzazione verticale si occupa

dapprima il padiglione auricolare che per la sua particolare conformazione modifica lo spettro del segnale in base alla provenienza del suono sul piano verticale, e successivamente a livello del nucleo cocleare dorsale avviene l'elaborazione.

1.2 Ipoacusia e perdita dell'udito

Il funzionamento del sistema uditivo può a volte essere compromesso e causare perdite uditive di svariate entità. L'ipoacusia è una riduzione della capacità uditiva che può interessare un orecchio o entrambi, coinvolgere tutta la popolazione che va dal neonato all'anziano ed essere

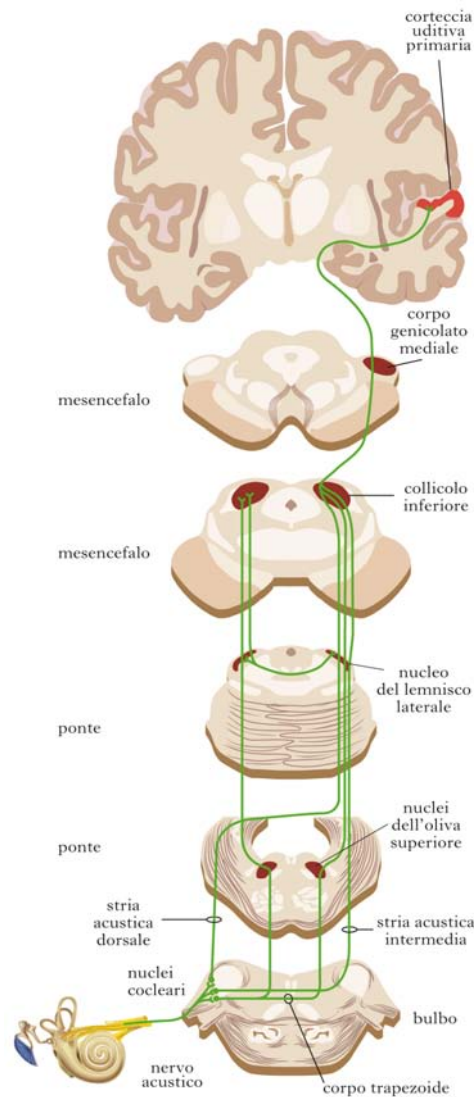


Figura 1.3: Struttura dell'apparato uditivo centrale (immagine proveniente da http://images.treccani.it/enc/media/share/images/orig//system/galleries/la_mente/udito_fig_vol1_012120_002.jpg).

di intensità lieve, media o grave. Le cause sono molteplici e per questo distinguiamo le perdite uditive trasmissive, neurosensoriali e miste.

1.2.1 Ipoacusia trasmissiva

Questo tipo di deficit uditivo è una conseguenza di una cattiva conduzione del suono nelle vie uditive più esterne che coinvolgono orecchio esterno ed orecchio medio. Un'ipoacusia di questo tipo può essere dovuta ad un'ostruzione del meato acustico esterno, che può essere risolta, affidandosi ad un professionista, semplicemente liberando il condotto dal corpo estraneo; altra causa non rara è l'otite esterna, un'infezione batterica della cute del canale auricolare esterno, curabile attraverso l'uso di antibiotici; ultime patologie dell'orecchio esterno sono gli osteomi, le iperostosi e le esotosi, escrescenze della parte ossea del condotto che lo occlude parzialmente, raramente (o solo nel caso in cui venga occluso completamente il canale) portano a perdite uditive. Alcune cause di ipoacusia dovuta all'orecchio medio sono la perforazione del timpano che può essere risolta chirurgicamente, essa in base al grado di danno provoca una notevole perdita di pressione acustica che dovrebbe essere trasmessa all'orecchio interno; l'otite media, un'infezione che se di lunga durata provoca danni alla membrana timpanica e alla catena degli ossicini (ad esempio necrosi dell'incudine, fissazione della Testa del Martello) con conseguente perdita nella trasmissione delle vibrazioni acustiche. Inoltre traumi meccanici di varia natura o deformazioni congenite (ad esempio fusione del martello con l'incudine) possono compromettere il meccanismo di trasmissione. Le ipoacusie trasmissive non portano mai ad una perdita troppo grave dell'udito, in genere non va oltre ai 50-55 dB di deficit, infatti nonostante venga molto attenuata l'onda sonora a causa di un'alterazione nel sistema di amplificazione naturale dell'orecchio, essa riesce comunque a far vibrare i liquidi all'interno della coclea. Per stabilire che il deficit uditivo sia causato da patologie di orecchio esterno o medio è necessario eseguire specifici accertamenti. Prima di tutto è bene eseguire un test otoscopico per controllare che il canale uditivo esterno non sia ostruito e il timpano non sia perforato, dopodiché è buona norma eseguire in successione un test audiologico per via ossea e uno per via aerea. Il primo bypassa le vie uditive esterne eccitando direttamente la coclea, mentre il secondo testa nel complesso tutte le vie uditive; in questo modo se l'esito del primo test è negativo e il secondo è positivo si può stabilire che la perdita uditiva sarà di tipo trasmissivo.

1.2.2 Ipoacusia neurosensoriale

La perdita uditiva neurosensoriale è determinata da problematiche dell'orecchio interno o del sistema uditivo centrale. In particolare possono esistere anomalie nel sistema di trasmissione a livello nervoso o centrale oppure può avvenire un malfunzionamento della coclea, un'inefficienza nella trasduzione del segnale da parte di tutte o di una parte delle cellule ciliate, dovuto ad esempio a esposizioni a livelli di rumore eccessivo o assunzione di farmaci ototossici. Nel caso di danno a carico delle cellule acustiche la sordità può essere parziale se soltanto una parte di

esse non ha più la capacità di trasduzione del suono; il soggetto con questa caratteristica udirà i suoni alle frequenze corrispondenti alla porzione di coclea con cellule ciliate funzionanti, mentre nel caso di danno totale nessun meccanismo di trasduzione sarà possibile se non con un impianto cocleare.

Altri casi di ipoacusie neurosensoriali sono le sordità congenite trasmesse per via ereditaria, sordità dovute all'azione di virus nell'orecchio interno e presbiacusia dovuta a cambiamenti degenerativi dell'invecchiamento. Quest'ultima può essere di vario tipo:

- *sensoriale*: malfunzionamento delle cellule sensoriali o di sostegno, perdita uditiva alle alte frequenze.
- *neurale*: dovuto a degenerazione neurale, perdita alle alte frequenze.
- *atrofia striale*: atrofia della stria vascolare, perdita in egual misura in tutte le frequenze. Una buona soluzione per questo caso è l'amplificazione.
- *trasmissiva cocleare*: dovuta a un funzionamento meccanico alterato della membrana basilare.

1.2.3 Ipoacusia mista

Le persone caratterizzate da quest'ultima tipologia di deficit uditivo sono affette sia da perdita uditiva di tipo conduttivo che neurosensoriale. Le alterazioni si hanno sia a livello trasmissivo che cocleare o a livello nervoso.

L'analisi da svolgere per comprendere a quale tipologia appartiene un soggetto, in modo da poter applicare una determinata terapia o protesi acustica, comprende una selezione di test specifici svolti spesso in combinazione per poter escludere man mano le cause della patologia e la regione in cui essa si presenta.

Nei seguenti paragrafi verranno presentate nozioni fondamentali per la comprensione e utilizzo dei potenziali evocati in stato stazionario, ASSR (Auditory Steady-State Response), che verranno analizzati in dettaglio in questa tesi. Verrà data una descrizione dei potenziali evocati uditivi e della loro implicazione nell'ambito dell'audiologia.

1.3 Potenziali evocati uditivi

Il mezzo con cui ogni organismo scambia informazioni tra periferia e sistema nervoso centrale e fa sì che si scatenino una svariata quantità di eventi e azioni è il *potenziale d'azione* (PdA). È un evento di brevissima durata che si trasmette da una cellula (nervosa, muscolare ecc..) ad un'altra secondo una prefissata direzione e una determinata intensità. Quando una cellula viene stimolata, da fattori esterni o interni all'organismo, va incontro a cambiamenti nel voltaggio dovuti ad un cambio di permeabilità a diversi ioni (Na^+ , Cl^- e K^+); se la polarizzazione della

cellula supera una determinata soglia il PdA si manifesta come un breve impulso di tensione. Il PdA, nelle fibre nervose, si propaga lungo l'assone del neurone, fino alla giunzione sinaptica (zona di confine tra assone e campo dendritico del neurone adiacente) dove vengono rilasciate sostanze, i neurotrasmettitori, che influenzano i siti recettoriali dei dendriti adiacenti. Senza scendere in ulteriore dettaglio questa è la maniera con cui le informazioni viaggiano all'interno del nostro organismo.

Nel caso in cui si voglia testare uno specifico sistema sensoriale, il potenziale d'azione può essere suscitato stimolando l'apparato sensoriale di interesse e in contemporanea registrato per valutare eventuali alterazioni del sistema. In questo caso il PdA prende il nome di *potenziale evocato* (PE) ovvero un potenziale d'azione, in risposta ad uno stimolo esterno, che si propaga dalla periferia, dove si trova l'organo di senso, verso il sistema nervoso centrale dove viene elaborato. In base all'organo sensoriale stimolato possiamo avere diversi PE: *somato-sensoriali*, *visivi* e *acustici*.

Gli ultimi sono i potenziali di cui ci occuperemo nelle prossime pagine chiamati anche *potenziali evocati uditivi* (AEP-Auditory Evoked Potentials).

Gli AEP son potenziali evocati in seguito a stimoli di tipo acustico (ad esempio click o vibrazione meccanica ossea o altri) ampiamente illustrati nel capitolo 3. Vengono evocati attraverso l'uso di cuffie o vibratori ossei e registrati grazie ad elettrodi posizionati in precise zone sullo scalpo, come avviene per un comune esame elettroencefalografico (EEG).

La caratteristica che li rende spesso difficilmente trattabili è la piccola ampiezza del segnale registrato confrontata con l'ampiezza dell'attività elettrica di fondo rappresentata dall'EEG. Se per i PE possiamo parlare di μV o addirittura frazioni di μV , le ampiezze dell'EEG possono raggiungere anche diverse decine di μV . Esistono comunque tecniche efficaci per estrapolare le informazioni del PE necessarie ai diversi scopi dell'audiologia. Quando registro gli AEP i loro generatori sono collocati in zone differenti del sistema nervoso in base a differenti tipologie di stimoli utilizzati; tuttavia però i dati acquisiti risulteranno sicuramente dalla somma di diversi generatori neuronali poiché ogni stimolo ecciterà contemporaneamente molte regioni del sistema uditivo centrale. L'attività bioelettrica registrata con l'EEG potrà infatti provenire dalla coclea, dal nervo acustico, dal tronco encefalico, dal talamo o dal tronco encefalico.

Vengono rappresentati con un'onda in un grafico che ha in ascissa il tempo e in ordinata la differenza di potenziale espressa in volt; l'onda del potenziale evocato risultante potrà assumere svariate forme, diversi tempi di latenza, ampiezze (dalle frazioni all'ordine del μV) e numero di picchi in base al tipo di stimolo. La classificazione più comune degli AEP viene fatta in base alla latenza dei picchi, ovvero il tempo che intercorre tra la presentazione dello stimolo e l'ampiezza massima dell'onda da esso provocata. Si distinguono in:

- *PE a breve latenza o precoci*, caratterizzati da una risposta entro i 10 ms post stimolo, associati ad aree limitate alla coclea (ECochG) e al tronco encefalico (ABR), sono i più utilizzati in ambito audiologico;

- *PE a latenza intermedia* (MLR), risposte che compaiono tra i 10 e i 50 ms dalla stimolazione, riguardano eventi di attività bioelettrica provenienti principalmente dalla corteccia uditiva primaria, hanno una buona discriminazione di soglia alle basse frequenze.
- *PE a lunga latenza*, l'onda del sopraggiunge dopo i 50 fino all'incirca i 300 ms dalla corteccia uditiva secondaria, sono molto influenzati da fattori come lo stato di veglia, l'attenzione e l'età.

Tra i potenziali precoci ricordiamo l'*elettrococleografia* (**ECochG**), unico esame che utilizza i PE dal carattere invasivo, non utilizza elettrodi sullo scalpo ma elettrodi ad ago posizionato oltre la membrana timpanica poiché l'ampiezza dei potenziali cocleari risulta troppo bassa per essere rilevata a campo lontano. Viene utilizzata per stabilire ipoacusie o malattie dovute a lesioni a livello cocleare e dell'VIII nervo. Dei potenziali a breve latenza fanno parte quelli del

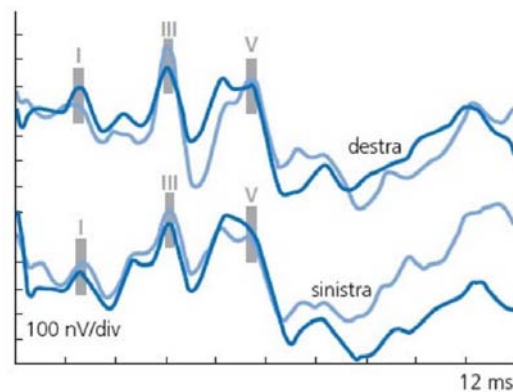


Figura 1.4: Potenziali evocati del tronco encefalico (ABR) [19].

tronco encefalico, chiamati anche *Auditory Brainstem Response* (**ABR**), registrati in maniera non invasiva attraverso l'uso di elettrodi, utilizzano delle cuffie attraverso cui vengono mandati degli stimoli di tipo click o tone burst principalmente. La risposta è composta da sette onde ben distinte, a ciascuna di esse, numerata con numeri romani come si vede in figura 1.4, viene attribuita una diversa regione anatomica di provenienza. Questi potenziali evocati, molto simili come uso agli ASSR, vengono utilizzati per lo più per lo studio della soglia uditiva, il minimo livello di intensità sonora udito, di neonati o adulti non collaborativi, non idonei ad altri tipi di test in cui è necessario interagire con il soggetto. Utilizzato anche per la diagnosi del neurinoma dell'VIII nervo cranico, per la valutazione della sede di danni uditivi e per la previsione del decorso di uno stato di coma. Risulta essere un esame obiettivo per quanto riguarda la metodica con cui viene stabilita la soglia uditiva, con poca ma presente soggettività da parte dell'utente. Rispetto ad altri PE risulta poco dipendente dallo stato di sonno o di veglia del paziente.

Della classe dei potenziali evocati a media latenza fanno parte gli ASSR, detti anche potenziali in stato stazionario, utilizzano diversi stimoli rispetto agli ABR e un altro tipo di indagine e

stima della soglia uditiva. Essi valutano in maniera più accurata la soglia alle basse frequenze, e utilizzato stimoli più selettivi in frequenza; verranno ampiamente spiegati nel capitolo 3.

Infine i potenziali evocati tardivi sono la categoria attualmente meno utilizzata. La tecnica di registrazione usa anche in questo caso elettrodi posizionati sullo scalpo e questa è notevolmente influenzata dallo stato di veglia e dall'attenzione, l'uso cade quasi esclusivamente nell'ambito della medicina legale.

1.4 Tecniche d'indagine in audiologia ed audiometria

Con il termine *Audiologia* si indica una serie di procedure che comprendono test diagnostici con lo scopo di valutare, in maniera qualitativa e quantitativa, la presenza di alterazioni nel sistema uditivo. Vengono utilizzati una gamma di strumenti capaci di rivelare la collocazione anatomica e il grado di complessità del danno, in seguito a ciò si potrà stabilire quale terapia sia la più adeguata al problema rilevato o quale intervento chirurgico o protesico sia necessario effettuare.

Alcuni test audiologici richiedono una partecipazione attiva della persona esaminata, ma in alcuni casi vi è l'esigenza di eseguire questi test a soggetti non collaborativi come lo possono essere i neonati o soggetti in stato comatoso, per questo motivo si ricorre all'uso dei potenziali evocati uditivi.

In base al livello di oggettività inter e intra-operatore gli esami audiologici si possono suddividere in:

- *Audiometria obiettiva*
- *Audiometria soggettiva*

La prima comprende una serie di test in cui è basso il contributo dell'operatore che in alcuni casi il suo compito si riduce alla semplice analisi dei risultati prodotti dallo strumento (ABR paragrafo ???), in altri casi si limita a raccogliere i dati del risultato del test prodotti dallo stesso strumento (ASSR Capitolo 3). Anche la collaborazione del paziente risulta nulla, in alcuni soggetti può essere praticato in anestesia. Tra le tecniche oggettive vi sono l'*impedenzometria*, studio dei potenziali evocati uditivi e lo studio delle *emissioni otoacustiche*.

La seconda tecnica richiede una preparazione iniziale del paziente, una collaborazione attiva e una certa affidabilità ai fine di un attendibile risultato dell'esame. Al paziente infatti verrà chiesto di rispondere a domande o svolgere determinate azioni per poter far conoscere, a colui che esegue il test, il risultato (positivo o negativo) di una stimolazione acustica. Tra questi troviamo l'*Audiometria tonale* e l'*Audiometria vocale*.

L'utilità dell'**impedenziometria** risiede nel fatto che è necessario valutare che il sistema di adattatore di impedenza, svolto naturalmente dall'orecchio medio, possieda intatte tutte le sue funzioni. Le vibrazioni sonore, per essere udite, devono passare da zone a bassa impedenza,

come l'aria, a zone ad alta impedenza, come i liquidi. Affinchè accada ciò serve un meccanismo di trasmissione collocato a livello dell'orecchio medio, il timpano e la catena degli ossicini; in assenza di essi udiremmo soltanto suoni di forte intensità, quelli bassi verrebbero riflessi dai tessuti e dalle ossa circostanti. Questo esame è utile per indagare se questi meccanismi hanno subito un'alterazione oppure no [10]. L'esame si basa sulla misura della differenza di impedenza del sistema sottoposto a variazioni di pressione. Infatti l'energia meccanica che colpisce il timpano viene trasmessa alla catena ossiculare e ai liquidi dell'orecchio interno ma parte di essa viene riflessa; maggiore è l'energia riflessa e maggiore sarà la rigidità del sistema, minore è l'energia riflessa, minore sarà la rigidità. Con la misurazione dell'impedenza acustica, a livello della membrana timpanica, sotto una pressione che sollecita il timpano a intensità costante, si ricavano i dati essenziali per stabilire lo stato di rigidità del sistema. Le due applicazioni di impedenziometria sono: la **timpanometria**, che misura le variazioni di impedenza acustica in funzione a variazioni di pressione ai due lati del timpano, questo funziona in maniera ottimale se non c'è differenza di pressione tra orecchio medio e orecchio esterno; il **riflesso stapediale** si basa sul fatto che se l'orecchio viene stimolato con livelli elevati di intensità (oltre i 70 dB) il muscolo della staffa si contrae per mezzo di un arco riflesso che coinvolge più stazioni del SNC irrigidendo e quindi proteggendo i meccanismi di trasmissione dell'orecchio medio ed interno.

Le **emissioni otoacustiche** (OAE) sono i movimenti delle cellule ciliate esterne della coclea che producono fenomeni acustici, fanno parte dell'audiometria oggettiva e vengono registrate tramite l'uso di una sonda posta nel condotto uditivo esterno. Sono suddivise in base alla tipologia di stimolo necessario affinché siano evocate: in assenza di stimolo si registrano le **SOAE**, emissioni spontanee, solitamente non utilizzate perché non presenti in tutti i soggetti normoudenti, le **TEOAE** sono emissioni provocate da stimoli transienti come click in successione e le **DPOAE**, emissioni che danno luogo a prodotti di distorsione dovuti ad uno stimolo composto da due toni puri (detti primari) a frequenza ravvicinata.

Le OAE in campo clinico vengono impiegate per rilevare disfunzioni della coclea causate dal danno da rumore o dalla malattia di Ménière o farmaci ototossici, per distinguere danni cocleari da danni retrococleari, per identificare alterazioni genetiche ed infine per lo screening neonatale.

I **potenziali evocati** (1.4) fanno parte, come già detto, della categoria di audiometria oggettiva, si basano sul concetto per cui stimolando in maniera adeguata il sistema uditivo ci si aspetta di registrare attività bioelettrica di un certo tipo correlata allo stimolo presentato. Vengono analizzati diversi parametri dei PE osservati come ad esempio *ampiezza*, *latenza*, *frequenza* e *morfologia*, per ciascuno di essi vi sono dei range di valori entro cui un sistema uditivo può essere considerato appartenente ad un normoudente. I valori sono strettamente correlati alla tipologia e alle caratteristiche dello stimolo, ad esempio ad una maggiore intensità dell'onda sonora spesso corrisponde una maggiore ampiezza dell'onda rilevata e una più bassa latenza. Con queste informazioni vengono ricostruite le curve di un audiogramma (paragrafo 1.7) o semplicemente viene fatta una diagnosi sulla tipologia di perdita uditiva. Per l'esattezza la vera soglia uditiva alle diverse frequenze (solitamente 500, 1000, 2000 e 4000 Hz) viene calcolata,

quando è possibile, grazie all'audiometria tonale (**PTA**-Pure Tone Audiometry) e vocale (1.5); i potenziali evocati uditivi vengono impiegati laddove non sia possibile eseguire il test audiologico classico rinunciando però all'estrazione della vera soglia di udibilità del paziente. Con la tecnica dei potenziali evocati uditivi si testa il sistema uditivo a vari livelli di intensità sonora, ma per intensità vicino alla vera soglia di udibilità, la strumentazione fatica a estrapolare informazioni utili, i segnali son troppo bassi per essere rilevati ed elaborati.

Ad ogni modo queste tecniche vengono spesso utilizzate per uno screening rapido e per una prima indicazione sullo stato di salute del soggetto. Un caso è quello dello *screening audiologico neonatale* che identifica un deficit audiologico alla nascita. Una diagnosi precoce della malattia risulta fondamentale per poter intervenire tempestivamente (prima dei 6 mesi di vita) ed efficacemente allo scopo di fornire fin da subito al bambino gli strumenti utili all'apprendimento e all'uso della parola.

Se l'audiometria tonale da un preciso valore della soglia uditiva, i potenziali evocati vengono utilizzati anche per individuare il sito di un'eventuale danno. L'ABR ad esempio è utile per distinguere la perdita neuronale conduttiva, sensoriale o retrococleare.

Altra importante utilizzo in campo clinico riguarda il monitoraggio intraoperatorio: viene presa come riferimento una risposta base ai PE del paziente, una degradazione della stessa può essere indicativa per il chirurgo di una possibile lesione lungo la via uditiva centrale, e gli permette così di agire di conseguenza.

1.5 L'audiometria tonale e vocale

L'**Audiometria tonale** è una tecnica che si serve di uno strumento, l'*audiometro*, capace di misurare quantitativamente la soglia di udibilità di un soggetto sottoposto ad uno stimolo sonoro. Più precisamente gli stimoli utilizzati son costituiti da toni puri, da qui il termine tonale, ovvero quei toni costituiti da pure sinusoidi, l'onda sonora più semplice caratterizzata esclusivamente da *fase*, *ampiezza* e *frequenza*. L'uso di toni puri ci da informazioni riguardante la tipologia di perdita uditiva in quanto esamina la soglia uditiva in maniera differenziata alle diverse frequenze di stimolo. Per esempio un irrigidimento della catena degli ossicini o una bassa elasticità del timpano può portare a sordità alle basse frequenze, mentre un aumento della massa nell'orecchio medio (dovuto ad esempio all'aumento della massa ossea nell'otosclerosi) porta a sordità per le alte frequenze. Se il danno riguarda la coclea ancora una volta si potrà indagare quale porzione della membrana basilare sia stato leso. Quest'ultimo dato ci può fornire un aiuto prezioso per stabilire quale tra gli apparecchi acustici o impianti cocleari sia opportuno utilizzare, e in particolare calibrare l'eventuale dispositivo acustico selezionando il guadagno per ciascuna frequenza.

Lo stimolo viene presentato attraverso cuffie sovraurali o intraurali poste in entrambi gli orecchi oppure attraverso vibrator ossei posizionati su processo mastoideo. L'informazione combinata che otteniamo dall'esame a conduzione aerea e ossea serve per identificare una prima

stima del luogo del danno. L'esame a conduzione ossea (**BC**) ha l'obiettivo di stimolare direttamente l'orecchio interno bypassando orecchio esterno e medio, il test a conduzione aerea (**AC**) esamina tutte le vie uditive esterne ed interne. Se le soglie risultano più elevate per AC rispetto a BC, allora la perdita sarà di tipo conduttivo; se le soglie sono elevate in entrambe i casi allora la causa non sarà dovuta ad orecchio medio e esterno. La procedura dell'esame consiste nel presentare al paziente, in un ambiente isolato acusticamente e un orecchio per volta, uno stimolo ad una fissata frequenza man mano con intensità maggiori. Il soggetto viene preventivamente istruito su come verrà svolto l'esame e sul fatto che avrà il compito di segnalare qualora venga percepito un suono. Solitamente si procede per passi di 10 dB (1.6), crescendo in intensità fino al momento in cui il paziente non sente più alcun suono; a questo punto si manda uno stimolo di intensità di 5 dB più bassa fino a che non viene percepito nuovamente lo stimolo. Una volta udito il suono si ripetono più volte gli ultimi passaggi, eventualmente affinando gli step di intensità, per accertarsi di aver trovato la vera soglia di udibilità del paziente, cioè l'ultimo livello di intensità udito per più cicli. Questa procedura viene eseguita per entrambi gli orecchi prima per via aerea, successivamente per via ossea e per ogni frequenza di stimolo con toni che durano frazioni di secondo; le risposte vengono presentate attraverso l'audiogramma presentato in seguito, nella sezione (1.7).

In alcuni casi in cui esista una condizione di ipoacusia monolaterale è necessario testare un orecchio in maniera isolata dall'altro, applicando la tecnica del **mascheramento**. Questa necessità nasce dal fatto che mentre testiamo un orecchio (AC o BC), le onde sonore vengono percepite, in minor misura, anche dall'altro secondo due possibili meccanismi: inviando un suono di elevata intensità attraverso una cuffia le vibrazioni sonore possono raggiungere l'altro orecchio per via ossea attraversando il cranio oppure, l'altro caso facilmente risolvibile, accade quando il suono presentato da un auricolare passando attorno al capo viene convogliato attraverso il canale uditivo esterno controlaterale. Stimolando un orecchio quindi il suono può essere percepito dall'altro seppur subisca un'*attenuazione interaurale* (circa 40dB) (**IA**) definita come: $IA = dBHL_{testear} - dBHL_{notestear}$ come la differenza di intensità percepita tra il lato sottoposto allo stimolo e quella udita dall'altro. Quindi nel caso in cui esista una differenza notevole tra soglia uditiva destra e sinistra, se viene stimolato l'orecchio affetto da grave ipoacusia con intensità oltre i 40 dB ma al di sotto della sua soglia, verrà comunque udito lo stimolo dall'altro orecchio, alterando così l'esito dell'esame. Il mascheramento consiste nell'inviare per via aerea all'orecchio migliore un rumore costante con lo scopo di coprire eventuali suoni provenienti dall'altro orecchio.

Con l'**Audiometria vocale** si vuole valutare la capacità di percepire ed interpretare le informazioni acustiche (intelleggibilità) che vengono proposte come stimolo, si esaminano quindi le funzionalità sia il sistema uditivo che le strutture correlate del sistema nervoso centrale. Le principali applicazioni riguardano lo studio delle sordità centrali e il monitoraggio della funzionalità di una protesi acustica o la funzionalità uditiva prima e dopo un intervento chirurgico. Ciò che viene impiegato come stimolo nell'audiometria vocale sono ad esempio liste

di parole mono o bisillabiche presentate ancora una volta a diversi livelli di intensità; vengono presentate all'esaminando il quale deve fornire delle risposte ripetendo le parole udite al alta voce. I risultati vengono trascritti in un audiogramma vocale che ha per ascisse i livelli di intensità e per ordinate i valori in percentuale delle parole udite dal soggetto.

1.6 Decibel e soglia uditiva

La *soglia uditiva* viene definita come la minima intensità udibile da un soggetto esaminato. Dipende dalla tipologia di stimolo utilizzato e in particolar modo dalla sua frequenza. In genere le persone normoudenti son in grado di percepire suoni nel range che va dai 20 ai 20000 Hz, ma son in grado di percepire i suoni con maggiore sensibilità in un intervallo più ristretto, circa 250-8000 Hz, corrispondenti alle frequenze solitamente testate durante gli esami audiologici. L'orecchio umano è quindi più sensibile alle frequenze centrali che corrispondono ai suoni più utili e comuni. In base a queste considerazioni si nota che la percezione del suono alle diverse frequenze e con la stessa intensità sonora non sarà certamente uguale. Se si volesse rappresentare in un grafico questo fatto si otterrebbero le *curve isofoniche* (Figura 1.5)

Per una stessa percezione sonora, rappresentata da ogni singola curva e misurata in *phon*, ci

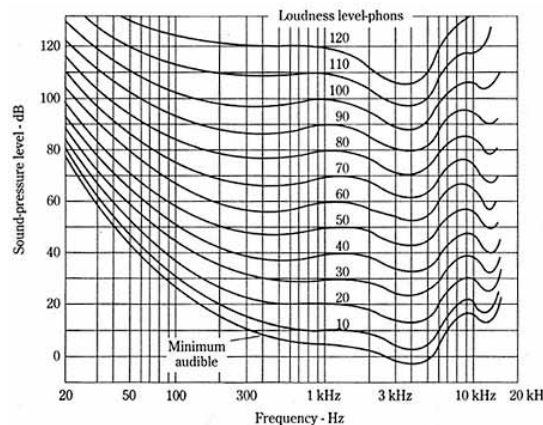


Figura 1.5: Curve di Fletcher–Munson

son diversi livelli di pressione sonora, la frequenza con maggiore sensibilità si aggira intorno ai 1000 Hz. Per gli stessi motivi anche la curva di minima udibilità, ovvero la curva a cui corrispondono le soglie uditive alle diverse frequenze, non sarà una curva piatta. Il suono che viene rilevato dall'organo dell'udito può essere visto come una continua variazione della pressione dell'aria che si propaga dalla sorgente verso le vie uditive periferiche. La pressione sonora ha come unità di misura il Pascal: $1Pa = 1N/m^2$, e i suoi sottomultipli. La minima pressione sonora udibile nell'uomo corrisponde a circa $20\mu Pa$, mentre la massima intorno ai 100-200 Pa che corrisponde alla soglia del dolore. Vista l'enorme differenza tra il minimo e il massimo valore di pressione sonora potenzialmente udibile nell'uomo, per evitare di utilizzare una scala

così ampia, la soluzione migliore è stata quella di far uso di una scala logaritmica. L'unità di misura utilizzata per indicare il livello sonoro di un tono è dunque divenuto il Decibel (dB) che corrisponde al logaritmo del rapporto fra due valori, il denominatore rappresenta il riferimento. Esistono diverse scale logaritmiche usate nel campo dell'acustica adibite ai diversi scopi.

Nel caso del **dB SPL** (*Sound Pressure Level*) il riferimento utilizzato è la pressione sonora minima udibile che corrisponde a $p_0 = 20\mu Pa$ e la definizione risulta la seguente:

$$SPL = 10\log\left(\frac{p^2}{p_0^2}\right) = 20\log\left(\frac{p}{p_0}\right). \quad (1.1)$$

In questa scala non è necessario specificare la frequenza riferita ad un valore dB SPL poiché tutti i valori son riferiti a p_0 ; la scala dei Decibel utilizza valori che risultano numeri puri, senza unità di misura. La seconda scala utilizzata sono i **dB HL** (*Hearing Loss*), strettamente dipendenti dalla frequenza di riferimento, son fissati in relazione alla soglia media di udibilità di un soggetto normoudente (o che non abbia avuto nessun problema di udito in passato) per stimoli costituiti da toni puri. Lo '0' in una scala dB HL corrisponde quindi alla soglia media determinata con metodo psicoacustico per un campione numeroso di popolazione costituito da normoudenti. I dB HL vengono utilizzati negli audiogrammi per rappresentare la soglia di un paziente rapportata a quella di un soggetto normoudente, quest'ultimo pertanto avrà un audiogramma piatto. Questa diversa rappresentazione permette di riconoscere in maniera naturale ed immediata un'eventuale ipoacusia, individuabile per il fatto che essa si dovrebbe scostare dalla curva piatta a 0 dB HL. Come si vede in Figura 1.6, la soglia di udibilità minima in SPL ha un andamento irregolare, mentre quella in dB HL è semplicemente una curva piatta, entrambe riferite a soggetti normoudenti. L'identificazione di ipoacusie avviene in maniera più efficace nella scala in dB HL (1.6 a destra), quando la curva si scosta maggiormente da quella a 0 dB, a quelle frequenze si avrà una maggiore perdita dell'udito (nell'immagine si ha una perdita

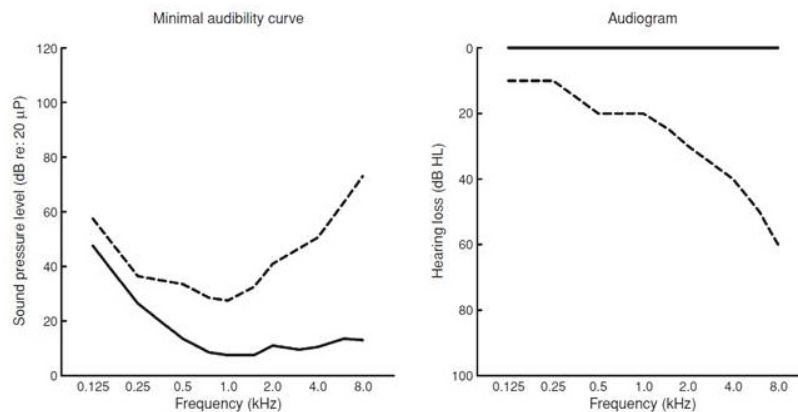


Figura 1.6: Curva di minima udibilità a sinistra in dB SPL, a destra in dB HL: la linea continua rappresenta una curva di udibilità normale, la linea tratteggiata rappresenta la soglia uditiva di un soggetto con ipoacusia alle alte frequenze.

notevole alle alte frequenze).

Una scala del tutto simile a quella appena presentata è la "normal Hearing Level", anche in questo caso vengono portati a 0 dB nHL i livelli corrispondenti alle soglie medie alle diverse frequenze di una popolazione di normoudenti sottoposte a suoni non puri. Mentre la scala in dB HL, calibrata su toni puri, viene usata nell'audiologia tonale, la scala in dB nHL è utilizzata nell'esame ABR.

Le soglie uditive calcolate con l'audiometria comportamentale, tecniche soggettive basate su variazioni nel comportamento o capacità di risposta del paziente di cui fa parte anche l'audiometria tonale, devono essere distinte da quelle ottenute con i potenziali uditivi. Questa differenza è dovuta in parte al fatto che vengono analizzate porzioni diverse del sistema uditivo, se l'audiometria tonale valuta in maniera ampia tutta la via uditiva compreso tutto il sistema di elaborazione centrale, i PE danno informazioni che arrivano al massimo fino al tronco encefalico o alla corteccia uditiva cerebrale. In generale la strumentazione non essendo in grado di rilevare segnali molto deboli, non riesce a registrare informazioni utili vicino alla soglia vera del soggetto a causa di diversi fattori quali la presenza di rumore di fondo EEG, uso di filtri che distorcono il segnale, variabili dovute all'averaging o criteri statistici per rilevare la risposta. Per compensare questa differenza (trattata nel Paragrafo 2.10.1) si ricorre all'uso di *fattori correttivi* che a partire dalla soglia calcolata con il PE eseguono una stima della soglia comportamentale. La stima viene espressa secondo una diversa scala logaritmica, i **dB eHL**, ed espressa in questo modo: $dBeHL = dBnHL - \text{fattorecorrettivo}$.

Il fattore correttivo viene stimato da dati empirici calcolato a partire da una popolazione di soggetti sottoposti sia a test comportamentali che a test con potenziali evocati, i fattori correttivi varieranno con la frequenza dello stimolo.

1.7 L'Audiogramma

Per rappresentare in maniera univoca e standardizzata il risultato di un esame audiologico viene utilizzata una rappresentazione grafica, l'audiogramma. Risulta utile per rappresentare in modo chiaro e univoco le soglie uditive stimate alle diverse frequenze distinguendo sia la tipologie di esame effettuata sia l'orecchio analizzato. Sulle ascisse del grafico, come in Figura 1.7, vengono poste le frequenze dei toni di stimolo, mentre sulle ordinate si trova il livello di pressione sonora espresso in dB HL (o dB nHL), l'asse delle ordinate è rivolto verso il basso e la curva a 0 dB HL viene posta in cima.

Poiché i risultati vengono rappresentati simultaneamente sullo schermo c'è bisogno di simboli, come si può vedere in Figura 1.7, aventi ognuno un significato differente ma standard: il risultato di AC per l'orecchio destro viene segnato con un cerchio mentre per l'orecchio opposto con una croce; altri simboli sono in uso per distinguere la BC da AC, per evidenziare la presenza o meno del mascheramento, per sottolineare l'esito positivo o negativo del test o per far presente l'uso di altre tecniche utilizzate.

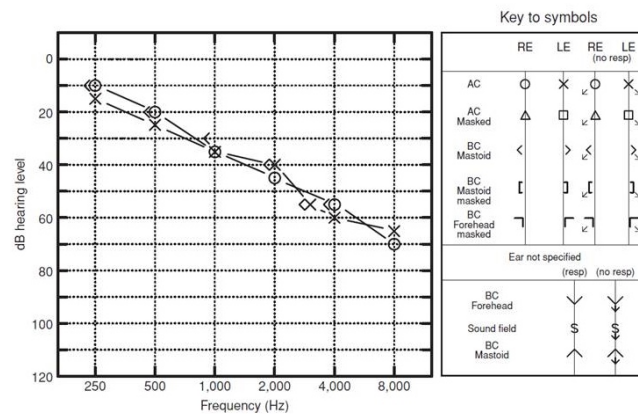


Figura 1.7: Audiogramma, a sinistra esempio di audiogramma, a destra simboli utilizzati [[10]].

Vediamo ora alcuni esempi di audiogramma dove si potrà osservare come sia semplice intuire sia la causa che il grado di ipoacusia per diversi soggetti con alterazioni acustiche.

In Figura 1.8 viene presentato un esempio di audiogramma di un soggetto in condizioni di

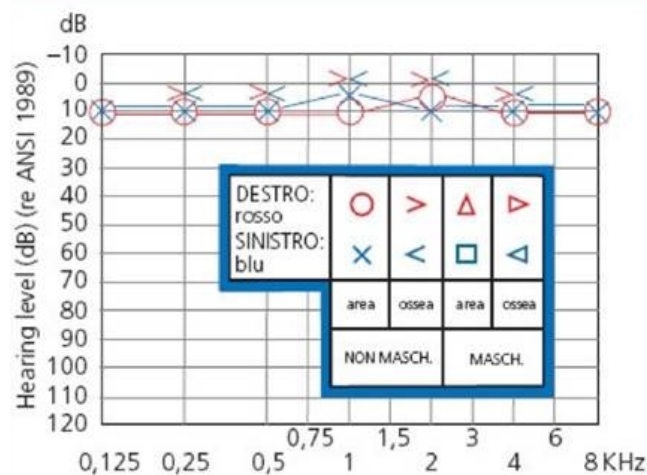


Figura 1.8: Tracciato audiometrico soggetto normale

normalità uditiva in cui le curve corrispondenti ad orecchio sinistro e destro e quelle derivanti dalla conduzione aerea e ossea sono vicine allo 0 dB HL o quasi sovrapposte.

Diversi casi di ipoacusie sono invece visibili in Figura 1.9. Un'ipoacusia neurosensoriale si può manifestare in un audiogramma con perdita per lo più alle alte frequenze, in ogni caso ha stesso andamento di AC e BC. Una perdita uditiva di tipo trasmissivo, al contrario, avrà necessariamente un andamento normale per la conduzione ossea e una curva che percorre soglie più elevate per la via aerea, eventualmente potrà congiungersi per le alte frequenze. Questo perché il deficit è dovuto ad un malfunzionamento lungo la periferia uditiva, proprio dove lo stimolo per via aerea passa per essere inoltrato all'orecchio interno, lo stimolo a conduzione ossea evitando il passaggio per l'orecchio esterno non si accorge del malfunzionamento, motivo

per cui la soglia risulta ben più bassa.

Un'ipoacusia di tipo misto provoca una caduta sia della via aerea che ossea, le curve rimangono comunque separate con la BC, distanziata verso l'alto, ciò si intuisce da fatto che oltre alla perdita neurosensoriale si aggiunge una perdita conduttiva, la curva associata alla via aerea deve tener conto della somma di questi due fattori, mentre quella inerente alla via ossea ingloba soltanto il problema all'orecchio interno o del SNC.

Infine casi di audiogrammi con cadute a V nelle frequenze comprese tra 3000 e 4000 Hz, son caratteristici del trauma da rumore, ovvero un'esposizione prolungata in ambienti rumorosi. Questi presentati son solo alcuni dei problemi annessi all'apparato uditivo deducibili osservando un audiogramma, un esame che utilizza potenziali evocati uditivi, come per l'ASSR, può giungere ad una stima delle soglie uditive rappresentabili in un identico grafico audiometrico.

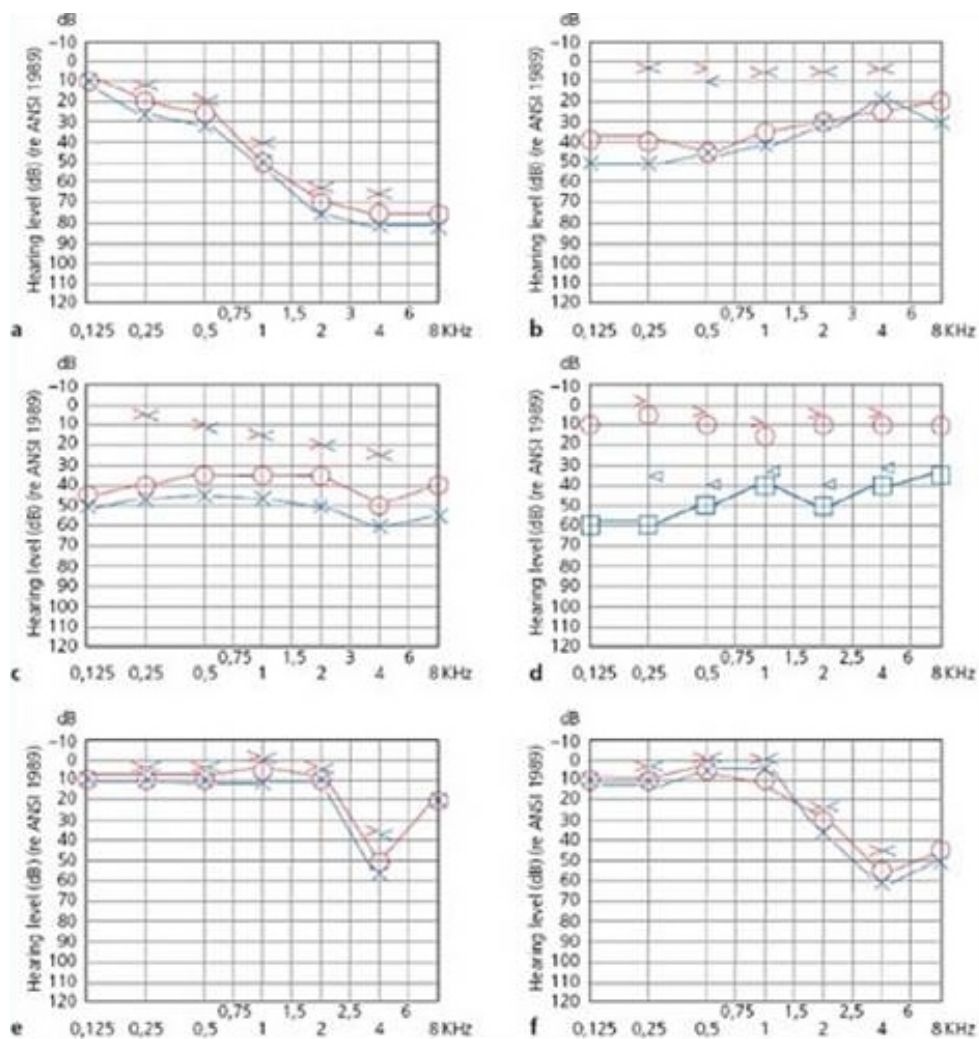


Figura 1.9: Tracciati di audiogrammi di soggetti ipoacusici: a) ipoacusia[[10]].

1.8 Scopo e presentazione della tesi

L'intento di questa tesi è quello di effettuare uno studio riguardante i potenziali evocati di stato stazionario con il fine di individuare algoritmi che rilevino adeguatamente i parametri di interesse clinico.

Per fare ciò considereremo sia la letteratura attualmente disponibile che l'analisi, più o meno approfondita, di alcuni dispositivi attualmente in commercio. L'indagine è stata eseguita sotto molteplici aspetti poiché molte sono le variabili che influenzano la conformazione delle risposte evocate e di conseguenza l'esito dell'esame ASSR.

Dapprima è stato contestualizzato l'argomento della tesi nell'ambito dell'audiologia e in particolar modo sono stati descritte metodologie cliniche nel campo dei potenziali evocati uditivi descrivendone brevemente le principali applicazioni (Capitolo 1). Il passo successivo (Capitolo 2) è stato quello di presentare i potenziali evocati di stato stazionario in maniera approfondita sotto vari aspetti, tra i principali si trovano le origini con i vantaggi/svantaggi apportati rispetto all'esame ABR, le tipologie di stimoli impiegabili, gli aspetti tecnici di rilevazione delle risposte, i test effettuati sulla base della statistica, e principali problematiche riscontrate.

Si è svolta un'analisi, per quanto possibile, riguardo le tecniche utilizzate da dispositivi commerciali per l'esame ASSR ed è stato eseguito un breve confronto (Capitolo 3). Infine si è curata (Capitolo 4) l'implementazione di un codice per la rilevazione delle risposte ASSR utilizzando il software Matlab. Un confronto parziale viene eseguito tra le performance dell'algoritmo implementato e quelle del dispositivo Smart-EP (Intelligent Hearing Systems). La tecnica ASSR prevede che, a differenza dell'audiometria classica, vengano rilevate, in maniera completamente automatica, risposte relative agli stimoli presentati ad un paziente che si sottopone a questo particolare esame, l'algoritmo sviluppato vuole riuscire in quest'intento. In assenza di dati reali disponibili, l'implementazione del codice è stata necessariamente fatta sulla base di dati simulati.

Capitolo 2

Auditory Steady-State Response

2.1 Origini dei potenziali evocati di stato stazionario

I primi studi riguardanti le ASSR risalgono agli anni '70 quando un gruppo di ricercatori dell'università di Melbourne effettuarono ricerche per apportare migliorie alle tecniche diagnostiche per pazienti con perdita uditiva o disturbi nella comunicazione utilizzando i potenziali evocati uditivi. Vennero utilizzate le risposte di potenziali corticali tardivi suscitate da toni modulati (in frequenza e in ampiezza) e presentati per diversi cicli di modulazione nel gatto. Ciò che si ottenne fu una risposta costituita da una risposta iniziale transiente subito seguita da un'onda periodica che copriva tutta la durata dei cicli di stimolo, i potenziali evocati in stato stazionario. Nel 1973 vennero registrate per la prima volta negli esseri umani le ASSR con le stesse caratteristiche del segnale già studiato. Da questo momento in poi molti si cimentarono nello studio di questi particolari segnali e ne analizzarono i molteplici aspetti. Inizialmente vennero sperimentati gli effetti di diversi tipi di stimoli, Campbell et al (1977) usarono click (Paragrafo 2.4), toni modulati da sinusoidi o da onde quadre alle frequenze fino a 30 Hz. Inoltre si cominciò ad indagare quale fosse il miglior rate di presentazione dello stimolo, Shimmel et al(1974) vide che le risposte uditive a latenza compresa tra i 20 e 40 ms(media) venivano registrate in maniera efficiente se lo stimolo veniva modulato con frequenze intorno ai 40-45 Hz. Si mossero i primi passi anche per quanto riguardava la rilevazione di questi segnali, Shimmel suggerì che le risposte potessero essere rilevate attraverso un'analisi in frequenza, mentre Hall(1979) dimostrò che le risposte generate nella via uditiva centrale seguivano l'involuppo dell'onda piuttosto che la frequenza del tono.

Interessanti ricerche vennero effettuate da Galambos et al(1981) che dimostrarono ottimi risultati nelle risposte agli stimoli presentati con una frequenza di 40 Hz, tanto che per certo periodo vennero indicate con il nome di "40 Hz-responses", inoltre scoprirono che era più ampia l'ampiezza della risposta per i toni a bassa frequenza piuttosto che per quelli ad alta frequenza. Ricordiamo gli studi di Rickards and Clark (1984) in cui si dedusse che era possibile suscitare queste risposte per un'ampia gamma di frequenze di modulazione ma che la risposta più

evidente si ha intorno ai 40 Hz, e si dedusse che l'ampiezza decresceva con l'aumentare del rate di presentazione dello stimolo [17] [20]. Per fare questo si applicò uno stimolo modulato in ampiezza a 11 Hz e si mediaronò i 1000 segmenti di segnale EEG e se ne rappresentò il risultato con il relativo spettro come si vede in Figura 2.1. Le ricerche di Cohen et al(1991)

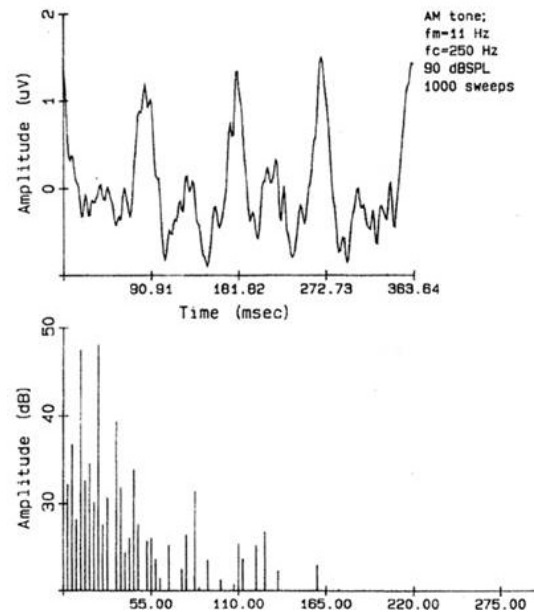


Figura 2.1: Steady state evoked potentials, ampiezza (in alto) e fase (in basso) dello spettro di un soggetto normoudente in risposta a 90 dB SPL, 250 Hz modulato in ampiezza con FM pari a 11 Hz e frequenza portante pari a 250 Hz (Rickards, 1983).

confermarono i precedenti studi secondo cui le risposte a 40Hz risultavano molto attenuate in soggetti sedati o dormienti, mentre rimangono pressoché invariate, o soltanto leggermente attenuate, le risposte a rate più elevati (> 70 Hz). Questa variabilità delle risposte è sicuramente da ricercare analizzando i generatori neuronali coinvolti nella generazione dei potenziali d'azione e in che modo vengono influenzati dallo stato del soggetto, e le diverse modalità e tipologie di stimolo utilizzati (Paragrafo 2.2). Grande fu l'interesse verso questi potenziali evocati e moltissimi altri furono coloro che contribuirono a nuove scoperte e tecniche che portarono gli ASSR ad essere utilizzati nella diagnostica audiologica e non solo. Negli anni diversi termini vennero utilizzati per indicare i potenziali evocati uditivi, da ASSEP (*auditory steady-state evoked potential*) a EFR (*envelope following response*), AMFR (*amplitude-modulated frequency response*) oppure *40Hz-Responses* fino a che non venne riconosciuto universalmente il nome di *Auditory Steady-State Response*.

2.2 Generatori neuronali

L'origine delle risposte evocate in stato stazionario è un argomento tuttora in fase di analisi, alcune ipotesi prevalgono su altre ma non è ancora del tutto chiaro il meccanismo di generazione del segnale globale che dipende strettamente dal rate e dalla tipologia dello stimolo.

L'onda generata è infatti il risultato di un insieme di singoli generatori che interagendo l'uno con l'altro formano il segnale periodico pseudo-sinusoidale acquisito.

La prima fase di formazione degli ASSR, avviene a livello delle cellule ciliate interne mediante il processo di trasduzione del segnale. Il processo viene seguito poi dalla generazione del potenziale d'azione a livello del nervo cocleare attivato da una vasta popolazione di neuroni che si dipartono dall'organo di Corti. Il numero di neuroni attivi contemporaneamente è maggiore tanto più rapidamente avviene il passaggio da una situazione di riposo ad una condizione dinamica: gli stimoli adatti a sollecitare rapidamente i neuroni sono ad esempio i segnali in cui il passaggio avviene quasi istantaneamente.

I potenziali d'azione attivati dal complesso membrana tectoria/cellule ciliate stimolano la liberazione dei neurotrasmettitori verso le sinapsi che si collegano alle fibre del nervo uditivo, qui avviene la depolarizzazione dei neuroni attivata dal neurotrasmettitore. I neuroni di ciascuna fibra scaricano casualmente in maniera spontanea anche in assenza di stimolo, ma incrementano questi eventi in maniera proporzionale all'intensità dello stimolo. Il massimo della scarica si ha ad una determinata frequenza diversa da una fibra all'altra, detta frequenza caratteristica. Nonostante questa sia la principale responsabile della capacità della membrana basilare di distinguere fra le diverse frequenze, all'aumentare dell'intensità dello stimolo acustico si ottiene un aumento nel numero delle fibre coinvolte, quelle corrispondenti alle frequenze caratteristiche adiacenti alla frequenza di stimolo, provocando una perdita di selettività in frequenza. Per ovviare a questa perdita di sensibilità, entrano in gioco le cellule ciliate esterne che contraendosi in modo sincrono con la frequenza di stimolo, amplificano la vibrazione attivando meccanicamente le cellule ciliate interne. Questo meccanismo, denominato *meccanismo attivo o amplificatore cocleare*, amplifica l'intensità della risposta di circa 40-50 dB [5].

L'onda sinusoidale che sollecita la membrana basilare la fa vibrare con la stessa frequenza di stimolo e fa muovere avanti e indietro con il medesimo ritmo le singole cellule ciliate nella porzione corrispondente al tono dello stimolo: il potenziale d'azione viene prodotto solo quando le cellule si piegano in una delle due direzioni. Il comportamento asimmetrico delle cellule ciliate provoca una rettificazione dell'onda sonora, la quale acquisisce energia alla frequenza di modulazione che non era presente nello stimolo iniziale. Questo fenomeno viene ben rappresentato in Figura 2.2, dove viene rappresentato l'evolvere del processo di trasduzione. La rettificazione dell'onda sonora fa sì che nello spettro sia presente la componente alla frequenza di modulazione e le sue armoniche. Dato che il rate con cui i neuroni trasmettono il segnale è limitato, la frequenza portante del tono può essere catturata solo dalle basse frequenze di modulazione del segnale.

L'informazione contenuta nella FM viene mantenuta lungo tutta la via uditiva facendo in modo

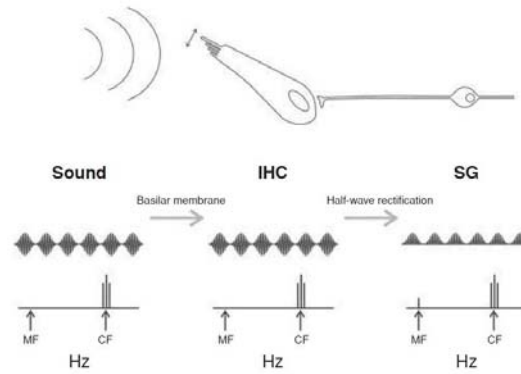


Figura 2.2: Trasduzione del segnale a livello delle cellule ciliate della coclea, rettificazione dell'onda sinusoidale dello stimolo [10].

che tutti i generatori neuronali si sincronizzino secondo una stessa onda periodica. In particolare il collicolo inferiore (mesencefalo) risulta decisamente sensibile alla modulazione del segnale mostrando una funzione di trasferimento sincronizzata con la FM [10] [17].

Le sorgenti neurali sensibili alle modulazioni dei toni presentati come stimolo si collocano lungo tutta la via uditiva come i neuroni del nervo VII, il nucleo cocleare, il collicolo inferiore o la corteccia uditiva primaria. La scelta della FM influenza la sede in cui il generatore neurale manifesta con più vigore la sua risposta. Questa correlazione è dovuta al fatto che per differenti frequenze di modulazione, diversa sarà la fase spettrale del segnale relativa ad esse e di conseguenza la latenza. Come già spiegato nel Paragrafo 1.3, la latenza del segnale determina la sorgente dominante da cui esso proviene, si assume infatti che i generatori ASSR siano gli stessi di quelli evocati da stimoli transitori che hanno la stessa latenza; per questo motivo la modulazione è strettamente dipendente dalla latenza della risposta. Essa sarà più elevata se la sorgente nelle vie acustiche è più lontana dal sistema periferico uditivo. Gli studi di Rickards and Clark (1984) furono tra i primi a constatare che la latenza diminuisce incrementando la frequenza di modulazione, suggerendo il fatto che le stazioni uditive più remote e centrali siano meno sensibili a stimoli più rapidi. Anche la frequenza portante del tono puro di stimolo e la sua intensità influenzano la latenza delle risposte: FC a intensità più elevate diminuiscono il tempo di risposta. Uno stimolo intenso provoca una risposta più rapida da parte delle sinapsi che inviano un impulso più velocemente, mentre una maggiore frequenza del tono stimola la coclea prima di ogni altro tono a più bassa frequenza poiché l'onda sonora percorre dapprima la base della membrana basilare, attivata alle frequenze elevate, e successivamente l'apice, che funge da recettore per le basse frequenze. Nell'esame ABR la latenza dei potenziali acustici transitori è facilmente calcolabile nel dominio del tempo, nei potenziali evocati in stato stazionario invece si può ottenere soltanto una stima della latenza, la latenza apparente, ottenuta dalla misura del ritardo di fase. Non ci si soffermerà nel calcolo di quest'ultima, poiché non rientra negli scopi di questa tesi, ma bisogna tener conto che la circolarità della fase rende difficile determinare se la latenza della risposta include ulteriori cicli rispetto a quelli misurati dal ritardo di fase.

Risposte evocate da stimoli modulati da bassi rate di modulazione, al massimo 20 Hz, sono generate dalla corteccia uditiva primaria solitamente associata ai potenziali evocati tardivi. Rate compresi tra 20 Hz e 50 Hz stimolano potenziali simili a quelli a media latenza le cui sorgenti sono distribuite tra corteccia uditiva primaria, il talamo e il mesencefalo. A frequenze più elevate predominante è il ruolo del tronco encefalico che favorisce PE a breve latenza. A conferma di ciò sono state impiegate diverse tecniche per approfondire lo studio delle origini di questi potenziali nell'animale e in soggetti umani come la 'source analysis' (lo studio delle sorgenti nervose da cui nascono determinati potenziali in risposta a determinati stimoli presentati) utilizzando EEG o MEG (Magnetoencefalografia), la fMRI (risonanza magnetica funzionale), la PET (tomografia a emissione di positroni); tutte hanno mostrato origini sia corticali che provenienti dal tronco encefalico. Herdman et Hall (2002) studiò il comportamento dei generatori a tre diverse frequenze, 12, 39 e 88 Hz, e dimostrò che le sorgenti corticali venivano evidenziate per lo più alle due più basse frequenze (in maniera più evidente a 39 Hz), mentre a 88 Hz la generazione delle risposte avveniva nel tronco encefalico.

Ulteriori variabili che provocano una variazione del tipo di risposta evocata verranno approfondite nel Paragrafo 2.9.

I potenziali in stato stazionario, secondo i primi studi compiuti, possono essere definite come delle risposte ripetute le cui componenti in frequenza rimangono costanti in ampiezza e fase per un tempo abbastanza lungo. Ancora oggi non esiste un accordo sul meccanismo con cui vengono generate, tuttavia l'ipotesi più accreditata suppone che il processo secondo cui avviene la loro formazione si basi su una combinazione lineare di potenziali evocati a media latenza, una somma di risposte provenienti da varie sorgenti ripetute secondo la frequenza dello stimolo (40Hz, Galambos et al 1981). Oltre a ciò si suppone l'esistenza di altri meccanismi più complessi che si aggiungono alla sovrapposizione di potenziali evocati, meccanismi che presentano delle non linearità nella generazione di ciascun potenziale evocato. Questi meccanismi possono essere associati a fenomeni di risonanza che, una volta attivato il sistema, contribuiscono alla generazione delle risposte a 40 Hz (Santarelli 1995). Possono essere interpretati come un'intrinseca oscillazione delle popolazioni di neuroni guidate e sincronizzate da uno stimolo uditivo periodico. Quest'ipotesi richiede la presenza di un meccanismo, capace di oscillare ad una specifica frequenza, frutto delle proprietà di innesco di una singola unità neuronale che fa parte però di una rete locale di neuroni interconnessi fra loro. Molteplici studi dimostrarono che la massima oscillazione si ha in un range di 40 Hz.

Le due ipotesi prese in considerazione per generazione delle risposte ASSR a 40 Hz, la prima che sostiene la sovrapposizione di potenziali MLR e la seconda che presenta un modello oscillatorio della rete neurale, sembrano alquanto distinte ma entrambe sono sostenute da un'abbondante quantità di studi e prove che non escluderebbero né l'una né l'altra. Santarelli e Conti (1999) confrontarono le risposte predette ottenute sommando stimoli transienti e le risposte ottenute alle diverse frequenze di modulazione: trovarono una corrispondenza soltanto per le risposte a

40 Hz dimostrando che soltanto quest'ultime sono composte da una semplice sovrapposizione di risposte transienti e che vi era una componente oscillatoria non prevista dal modello basato su una semplice sovrapposizione di MLR. A conclusione di ciò si può dire che entrambe le ipotesi non sono mutuamente esclusive a priori.

In conclusione le ASSR hanno molteplici generatori la cui attivazione dipende per lo più dalla frequenza di modulazione e da altre variabili minori: per $MF > 80$ Hz le sorgenti, sebbene siano presenti comunque componenti corticali, sono collocate principalmente nel tronco encefalico, meno dipendente dallo stato di attenzione del paziente; per modulanti più basse, intorno ai 40 Hz, i contributi predominanti sono quelli corticali, notevolmente influenzati dallo stato del paziente, essi risultano poco attendibili e di ampiezze molto ridotte quando vengono acquisiti in un soggetto sedato.

2.3 ABR e ASSR: due test audiologici oggettivi a confronto

Per valutare la presenza e l'entità di perdita uditiva in soggetti che son in grado di rispondere e collaborare, l'audiometria tonale rimane la tecnica preferibile per calcolare la soglia uditiva nella maniera più affidabile possibile. Risulta invece necessario utilizzare metodi alternativi quando il paziente da esaminare ha difficoltà nell'interagire con il medico esaminante (ad esempio nel caso di neonati, o soggetti in stato vegetativo o con problemi neurologici importanti). In tutti i casi in cui si ha bisogno di un riscontro oggettivo si ricorre alle tecniche di *audiometria oggettiva*. Alcune di queste tecniche si servono, come già detto, di potenziali evocati uditivi registrati per mezzo di elettrodi sullo scalpo in seguito a stimoli acustici. Una delle più comuni utilizzati per valutare la funzione uditiva nel tronco encefalico è l'ABR, mentre più recente e non ancora in largo uso è l'ASSR. Quest'ultima non vuole sostituire né l'audiometria tonale né l'ABR, semplicemente presenta alcuni vantaggi, che verranno analizzati in seguito, che favoriscono il raggiungimento di una buona stima della soglia uditiva e può essere utilizzato in maniera complementare all'esame ABR.

2.3.1 Caratteristiche che accomunano ABR e ASSR

Quando si parla di audiometria oggettiva per la stima della soglia uditiva si fa spesso riferimento ai potenziali evocati a risposte transienti (ABR) e ai potenziali evocati in stato stazionario (ASSR). In entrambi i casi vengono valutate, in maniera oggettiva, le caratteristiche temporali e di sincronizzazione della propagazione degli impulsi lungo la rete neuronale, evocando una risposta bioelettrica.

Vengono suscitate delle risposte stimolando il sistema uditivo per via aerea, con cuffie sovraurali o cuffie intrauricolari, o per via ossea, con vibrator ossei posti a livello del processo mastoideo; le risposte sono acquisite allo stesso modo di un esame elettroencefalografico, quindi utilizzando tecniche non invasive.

Il fatto di dover acquisire i PE attraverso un EEG è un problema che riguarda entrambi i test; la complicazione deriva dal fatto che l'ampiezza dei PE è di gran lunga inferiore rispetto a quella del segnale elettroencefalografico, il quale nasconde quasi completamente il segnale di interesse. Il rapporto segnale-rumore (SNR) risulta essere, quindi, troppo basso per riuscire ad ottenere informazioni utili. In entrambe i casi vengono implementate diverse tecniche che, manipolando il segnale originale, sono in grado di aumentare l'SNR, una di queste è la media temporale (Paragrafo 2.6.4).

Per quanto riguarda invece la tipologia di paziente a cui è rivolto l'esame, in entrambi i casi non è necessaria alcuna collaborazione da parte del paziente, il quale può essere sveglio, preferibilmente disteso e immobile, oppure sedato. Si tratta di esami totalmente passivi per il paziente, dove gran parte dell'esito dipende dallo strumento di acquisizione. Al termine dell'esame il risultato della stima della soglia uditiva viene presentato grazie ad un audiogramma nella scala in dB selezionata e secondo i fattori correttivi prescelti.

I programmi utilizzati per eseguire test sui potenziali evocati, viste le somiglianze nella metodica di acquisizione, vengono spesso implementati in un unico strumento.

2.3.2 Differenze fondamentali tra i test a risposte transienti e di stato stazionario

Nonostante ci siano molti punti in comune tra l'esame ABR e ASSR, molti son gli aspetti che permettono di scindere i due test, le principali caratteristiche che li differenziano sono raccolte in Tabella 2.1.

La peculiarità dell'esame ASSR si trova non solo nella tipologia di stimolo utilizzato ma anche nella maniera in cui tale stimolo viene presentato. Si vedranno in seguito dettagliatamente gli stimoli utilizzati in questo campo, ora risulta fondamentale conoscere che cosa comporti, tale differenza, ai fini dell'esame.

Come già anticipato, in ABR vengono suscitate risposte evocate transienti, ovvero potenziali evocati da stimoli a bassa frequenza in cui son ben identificabili onde di polarità positiva o negativa la cui latenza risulta stabile e riproducibile per successive acquisizioni, a parità di condizioni di registrazione. Nel caso di stimoli transienti dunque, l'onda si evolve in modo completo, nell'ABR consiste di 6 picchi, e termina tornando alle condizioni basali in attesa del successivo stimolo.

Gli stimoli delle ASSR invece evocano risposte continue, periodiche, pseudo-sinusoidali, per questo chiamate di stato stazionario. La continuità dell'onda viene principalmente imposta dalla frequenza di modulazione con cui i toni (o altri tipi di sollecitazioni sonore) vengono presentati all'orecchio del soggetto: la caratteristica dei PE di stato stazionario è l'elevato rate di stimolo (>30 Hz) utilizzato. Un'elevata frequenza fa sì che non ci sia tempo interstimolo sufficiente affinché l'onda torni alle condizioni basali di partenza, anzi questo intervallo di tempo risulta talmente breve che porta il sistema a "vibrare" alla stessa frequenza di stimolo, motivo per cui

Tabella 2.1: Tabella confronto ABR e ASSR.

	ABR	ASSR
STIMOLI	click, tone burst, chirp.	Toni sinusoidali continui modulati in ampiezza o frequenza, chirp, tone burst inviati con frequenze elevate.
RATE	Basse frequenze di stimolo, risposta di tipo transiente.	Elevate frequenze, stimolo continuo, risposta di tipo <i>steady-state</i> .
PRESENTAZIONE STIMOLI	Stimoli presentati per ciascun orecchio uno per volta.	Possibilità di presentazione simultanea degli stimoli: 8 onde in simultanea, ovvero 4 portanti per entrambi gli orecchi.
DURATA	Tempi lunghi di acquisizione.	Riduzione durata dell'esame con il test multistimolo.
FREQUENZE	Ampio range di frequenze analizzate: click con spettro a banda larga.	Alta specificità in frequenza nelle risposte.
ANALISI DEL SEGNALE	Analisi nel dominio del tempo.	Analisi nel dominio della frequenza.
DETECTION	La presenza o assenza del segnale dipendono da analisi soggettive di ampiezza e latenza del picco.	I risultati dipendono da analisi statistiche di probabilità di risposta.

nello spettro del segnale misurato compariranno la frequenza principale e le varie armoniche. Oltre a ciò si aggiunge il fatto che diversi rate di stimolazione attivano meccanismi di risonanza differenti e generatori neuronali svariati che contribuiscono alla generazione di un'onda periodica sino al termine della sollecitazione acustica.

Il tipo di transiente utilizzato maggiormente in ABR è il *click*, segnale ad ampio spettro che sollecita quasi contemporaneamente una vasta popolazione di cellule cocleari nel range di frequenze 1-4 KHz, oppure un tono puro o un *chirp* (Paragrafo 2.4); questi stimoli vengono presentati un orecchio per volta. Risulta chiaro che un potenziale evocato da un click non può essere in grado di fornire informazioni sulla risposta alla specifica frequenza con cui viene sollecitato l'organo uditivo. Nel caso di potenziali di stato stazionario, gli stimoli più comuni consistono di toni puri continui (0.5, 1, 2, 4 kHz) ciascuno modulato in frequenza o in ampiezza

a frequenze più basse (<150 Hz). L'uso di onde sinusoidali continue permette di avere stimoli con spettri a banda più stretta rispetto ai transienti e di ottenere quindi una maggiore specificità in frequenza per quel che riguarda la determinazione delle soglie uditive. Grazie alla loro conformazione, possono essere presentati anche più di 4 toni puri modulati per entrambe le orecchie in simultanea, a ciascun tono viene associata una diversa frequenza modulante che ha lo scopo di identificare, al momento dell'analisi delle risposte, quale tono abbia suscitato il potenziale evocato. Questi metodi apportano diversi vantaggi sul tradizionale test a risposte transienti, uno tra tutti è la notevole riduzione dei tempi di test, prima risultava necessario stimolare singolarmente ciascun orecchio, ora non solo si possono eseguire acquisizioni in modo binaurale ma anche testare 4 (o più) frequenze contemporaneamente. Oltre a ciò le risposte in stato stazionario, avendo stimoli a banda stretta sono in grado di attivare porzioni molto strette della membrana basilare e ottenere quindi elevata specificità in frequenza.

La risposta periodica del potenziale evocato si stabilizza dopo un certo ritardo dalla sollecitazione delle vie uditive, l'inizio dell'onda *steady-state* sopraggiunge con una latenza che non si ripresenta dopo ogni ciclo di stimolazione, come nel caso dei transienti, ma soltanto all'inizio del set di stimoli. Nel caso dei potenziali di stato stazionario non si indaga la latenza o l'ampiezza dell'onda bensì la frequenza con cui essa si manifesta o la fase con cui si sincronizza. Due opposte tipologie di indagine vengono dunque impiegate per definire l'esito dell'esame ABR e ASSR: il primo analizza le onde rilevate nel dominio del tempo, ponendo l'attenzione sulla latenza e ampiezza dei diversi picchi, nel secondo caso viene applicata una trasformata di Fourier al segnale acquisito e viene eseguito uno studio nel dominio della frequenza, rilevando informazioni sull'ampiezza e sulla fase dello spettro alle diverse frequenze di modulazione dello stimolo presentato.

I potenziali evocati del tronco encefalico, nonostante appartengano alla categoria di esami audiometrici oggettivi, si differenziano in maniera sostanziale, sul grado di oggettività, dagli ASSR. L'oggettività nelle due tecniche la si ritrova certamente nel metodo di acquisizione, nel modo in cui viene elaborato il segnale e nella presentazione del risultato finale. La sostanziale differenza sta nel fatto che nell'ABR il risultato finale consiste (per un esame standard) nel profilo temporale del potenziale evocato, sarà poi l'audiologo a dover interpretare il prodotto finale indicando manualmente la collocazione dei picchi, estrapolandone le informazioni sull'ampiezza e sulla latenza, e dando successivamente un giudizio positivo o negativo riguardo l'esito del test; nell'ASSR l'oggettività caratterizza l'intero esame, lo strumento infatti, al termine del test, produce direttamente un risultato oggettivo. I PE di stato stazionario sfruttano indagini statistiche nella fase decisionale del test, in base a criteri e soglie prefissate si stabilisce se un potenziale evocato sia stato rilevato o meno; dopodiché il risultato finale viene presentato ad esempio sotto forma di un audiogramma o eventualmente integrato con altri grafici esplicativi che verranno elencati in seguito.

Per quel che concerne l'accuratezza con cui viene rilevata la soglia uditiva, in entrambi i casi vengono sottostimate le soglie uditive e per questo utilizzati fattori correttivi, funzione della frequenza del tono, per riportare i valori calcolati il più vicino possibile alla soglia reale. E'

stata trovata una buona correlazione tra i risultati ABR e ASSR per diversi gruppi di soggetti, nonostante ciò si trova una grande variabilità per diversi gradi di deficit uditivo: per le ASSR la stima approssima meglio le soglie di pazienti affetti da severa o profonda perdita uditiva, mentre ABR è più accurato per pazienti normali o con basso deficit acustico [8].

Per concludere la sezione riguardante gli aspetti in contrapposizione tra i due esami audiometrici oggettivi è necessario sottolineare come lo stato dei pazienti influenzi in maniera differente i due esami: i PE transienti sono poco dipendenti dallo stato di veglia del paziente qualsiasi sia lo stimolo utilizzato, mentre i PE di stato stazionario sono molto influenzati dalle condizioni del paziente soprattutto quando la modulazione del tono si aggira intorno ai 40 Hz. Si è visto che frequenze in questo range producono potenziali provenienti dalla corteccia uditiva, molto più sensibile allo stato di veglia del soggetto rispetto a potenziali, le cui sorgenti sono collocate nelle aree del tronco encefalico, sollecitati da frequenze intorno agli 80-100 Hz.

Nonostante i potenziali di stato stazionario abbiano apportato migliorie nel campo dell'audiometria oggettiva, essi non hanno lo scopo di sostituire l'ABR ma si possono utilizzare in maniera complementare, sfruttando allo stesso tempo gli aspetti positivi dell'uno e dell'altro. Si vedranno ora in maniera più approfondita le diverse tipologie di stimoli che sono impiegati nell'audiometria oggettiva ASSR.

2.3.3 Caratteristiche di ampiezza e fase

Le risposte uditive di stato stazionario sono onde periodiche complesse in fase con la frequenza di modulazione dello stimolo o con la frequenza con cui gli stimoli vengono presentati. Le **ampiezza** delle ASSR risultano molto basse, nell'ordine delle decine di nV , rispetto alle risposte ottenute con ABR, dell'ordine del μV . Ciò può essere dovuto al fatto che, mentre in ABR l'onda del potenziale si manifesta interamente, in ASSR le onde sono come se subissero un troncamento a causa dell'alta frequenza dello stimolo. Questo evita che l'onda del potenziale si manifesti interamente e raggiunga ampiezze più elevate. Poiché quello che ne risulta è un'onda periodica pseudo-sinusoidale sincronizzata con lo stimolo, l'onda ASSR viene analizzata nel dominio della frequenza poiché nel dominio del tempo non si otterrebbe alcuna informazione utile. Lo spettro delle risposte mostra la maggiore energia concentrata nell'intorno della frequenza dello stimolo e alle frequenze armoniche. Per quanto riguarda la fase, nel potenziale si manifesta il fenomeno detto *phase locked*, ovvero il segnale si manifesta sempre con un certo sfasamento rispetto allo stimolo, leggermente in ritardo rispetto ad esso. La latenza delle risposte infatti, come la latenza per le risposte dell'ABR, può essere espressa come un ritardo di fase rispetto all'inizio dello stimolo. Quando la risposta è presente le fasi delle singole risposte rimangono raggruppate entro un certo intervallo. Grazie anche a questa caratteristica, i potenziali di stato stazionario vengono rilevati osservando il comportamento della fase.

2.4 Tipologie di stimoli impiegati in ASSR

Nell'esame ASSR la via uditiva centrale e periferica viene sollecitata per via aerea o ossea inviando onde sonore di varie conformazioni ed intensità. Le frequenze delle onde sonore utilizzate per testare un eventuale deficit uditivo sono solitamente 4 o 6 (frequenze portanti o CF) e sono distanziate le une dalle altre da un'ottava (intervallo di frequenze tra una frequenza e il suo doppio), in particolare le principali frequenze testate sono 250 Hz, 500 Hz, 1kHz, 2kHz, 4kHz, 8kHz. Nel caso di toni puri, l'onda sonora sinusoidale viene modulata ad una frequenza più bassa, con la quale l'EEG si sincronizza, e grazie alla quale viene rilevata la risposta.

La scelta dello stimolo da presentare influenza notevolmente la qualità e le proprietà delle risposte che vengono generate e di conseguenza l'esito finale del test. Si presentano ora i diversi tipi di stimoli impiegabili, dai più ai meno utilizzati, durante l'esame a potenziali evocati di stato stazionario, evidenziandone per ognuno le qualità, che portano ad un esito attendibile, oppure i difetti che li caratterizzano.

I primi potenziali evocati uditivi di stato stazionario furono evocati da transienti come **click** o **tone-burst**, stimoli che hanno energia che copre un ampio spettro di frequenze (stimoli broadband). I click derivano dalle applicazioni dell'esame ABR, di durata brevissima, sono utilizzati con lo scopo di sollecitare una vasta area della membrana basilare e ottenere così un segnale più ampio. I *tone-burst*, al contrario, risultano molto selettivi in frequenza poiché sono costituiti da toni puri, sinusoidi alla frequenza prestabilita presentati per un brevissimo intervallo di tempo, simili quasi ad un impulso. Lo stimolo *tone-burst* si presenta come un tono di breve durata, circa 2 ms caratterizzato da una zona di *plateau* ad intensità nulla.

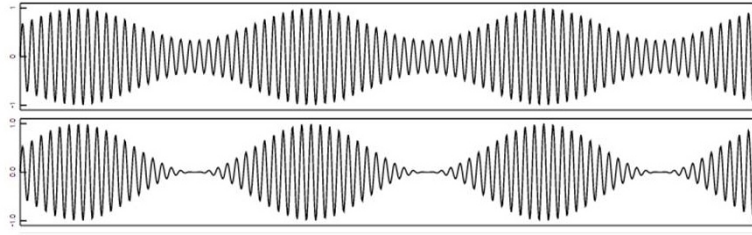
I transienti vengono presentati con una frequenza di ripetizione intorno ai 40 o 80 Hz per evocare le risposte ASSR.

In seguito vennero utilizzate nuove forme di stimolo, ad esempio in studi riguardanti i potenziali evocati di stato stazionario effettuati da Campbell et al (1977), per la prima volta vennero utilizzati toni puri modulati in ampiezza, esse saranno presentate nei seguenti paragrafi.

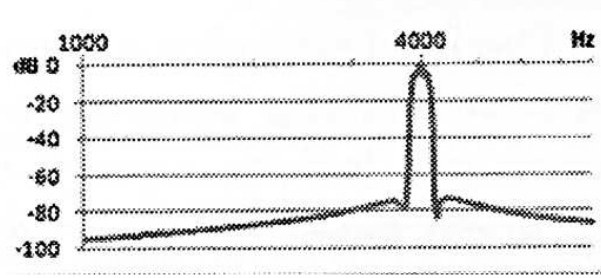
2.4.1 Tono puro modulato in ampiezza

I più comuni stimoli di stato stazionario utilizzati sono i toni puri modulati in ampiezza (**SAM-Sinusoidally amplitude-modulated**), onde sinusoidali la cui ampiezza cambia nel tempo: in un periodo l'ampiezza varia, con andamento sinusoidale, raggiungendo il massimo e il minimo della sua intensità [17]. La differenza tra la minima e la massima ampiezza rappresenta la *profondità di modulazione*. Come si nota in figura 2.3, la profondità di modulazione può avere diversi gradi: nell'esempio sono rappresentate profondità del 100% in cui è massima la variazione di ampiezza (l'onda raggiunge lo zero), e del 75% dove la differenza risulta minore (l'onda non raggiunge mai l'intensità nulla).

Lo spettro del segnale modulato in ampiezza è caratterizzato dalla massima energia in corrispondenza della frequenza portante (effettiva del tono), che si estende ai lati nella banda di frequenze



(a) Dominio del tempo.



(b) Dominio della frequenza.

Figura 2.3: Tono modulato in ampiezza. Nella figura in alto, nella parte superiore la profondità è pari al 75%; in quella inferiore, profondità del 100%. In basso, spettro del segnale modulato in ampiezza.

CF - MF e CF + MF come mostrato in Figura 2.3. Se ad esempio uno stimolo costituito da un tono puro a 2000 Hz viene modulato ad 80 Hz lo spettro mostrerà energia massima in corrispondenza dell'intervallo 1920-2080 Hz. Uno stimolo di questo tipo è caratterizzato da un'alta selettività in frequenza poiché l'intervallo di frequenze rappresentative dello stimolo è molto ristretto: ciò comporta la sollecitazione di un'area ben definita della membrana basilare che permette di indagare la presenza di eventuali lesioni o deficit in maniera altamente specifica. L'attività bioelettrica, sincronizzandosi con la frequenza modulante, presenta nel dominio del tempo un picco ogni $1/MF$ s e di conseguenza ha uno spettro con energia alla frequenza di modulazione e in parte anche alle frequenze armoniche.

Un SAM può essere espresso in formule nel seguente modo:

$$s(i) = a[1 + m_a \sin(2\pi f_{am} t(i))] \sin(2\pi f_c t(i)) \quad (2.1)$$

dove s rappresenta il segnale digitalizzato ottenuto, a rappresenta l'ampiezza, m_a la profondità della modulazione calcolata come il rapporto della differenza tra la massima e la minima ampiezza del segnale e la somma della massima e minima ampiezza dello stesso, f_{am} la frequenza di modulazione, f_c la frequenza portante e t l'asse dei tempi discreto. Come si vedrà in seguito le risposte in stato stazionario aumentano la loro ampiezza all'aumentare dell'ampiezza di modulazione.

Se la modulazione in ampiezza seguisse non più un'onda sinusoidale ma la potenza di una sinusoide si otterrebbe:

$$s(i) = a[1 + 2m_a([1 + \sin(2\pi f_{am}t(i))]/2^N - 0.5)]\sin(2\pi f_c t(i)) \quad (2.2)$$

In questo particolare caso l'involuppo risulta una potenza del seno dell'ordine stabilito dalla variabile N e lo spettro del segnale è caratterizzato da energia presente in una banda di frequenze centrata alla frequenza portante e con larghezza maggiore rispetto alla modulazione SAM (nel caso di $N = 3$ l'energia è presente alle 6 frequenze adiacenti alla portante con intervallo di frequenze pari alla frequenza di modulazione). alla portante e, come nel caso precedente, ai lati coprendo però un più ampio range di frequenze costituito da tre bande per ciascun lato.

Lo spettro delle risposte ASSR è caratterizzato dalla presenza di energia maggiore in corrispondenza della frequenza di modulazione per il fatto che l'onda del potenziale evocato si sincronizza con la modulante. Con la tecnica della modulazione in ampiezza è possibile includere nell'onda sonora più portanti modulate con differenti frequenze di modulazione, in modo da stimolare contemporaneamente diverse porzioni della coclea pur mantenendo un'elevata specificità in frequenza. Per mantenere la selettività è necessario scegliere le MF accuratamente in modo tale da non ottenere accavallamenti nelle energie dello spettro tra le diverse modulanti. Lo spettro della risposta ASSR presenterà energia alle diverse modulanti ma anche alle successive armoniche.

2.4.2 Tono puro modulato in frequenza

La modulazione in frequenza di un tono puro a *frequenza portante* (*CF-Carrier Frequency*) si ottiene facendo variare la frequenza stessa dello stimolo. Il tono puro, modulato in frequenza, varia la sua frequenza portante in base alla frequenza di modulazione dello stimolo per tutta la durata del tono. In questo caso oltre alla frequenza varia di conseguenza anche la fase dell'onda portante.

La modulazione in frequenza fa variare la frequenza del tono puro modulato in base alla *profondità* di modulazione prescelta: la profondità viene espressa in percentuale e definisce il minimo e il massimo valore di frequenza presente. Per esempio, se la profondità di modulazione di un tono a 1000 Hz è pari al 30 %, la minima e la massima frequenza corrisponderanno rispettivamente a $CF - 30\%$ e a $CF + 30\%$ della CF, più precisamente la frequenza del segnale modulato varierà in modo continuo tra 700 e 1300 Hz.

La velocità con cui vengono fatte variare le frequenze determina la Frequenza di Modulazione (MF). Il reciproco della frequenza di modulazione $1/MF$ è l'intervallo di tempo che occorre alla frequenza per passare dal minimo al massimo della frequenza del segnale modulato.

Analisi spettrali dello stimolo (Figura 2.4) mostrano energie presenti alla frequenza portante e a tutte le frequenze adiacenti sino alla minima e massima frequenza, determinate dalla profondità

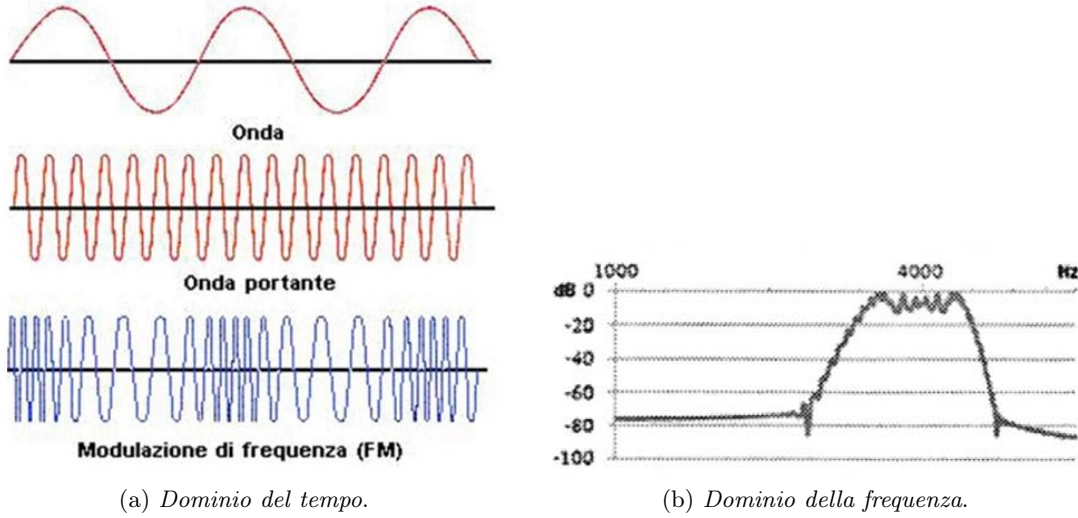


Figura 2.4: Tono puro modulato in frequenza. A sinistra, all'alto verso il basso, vengono rappresentati la sinusoide alla frequenza di modulazione, la sinusoide alla frequenza portante e in basso il segnale modulato in frequenza. A destra viene raffigurato lo spettro del segnale modulato in frequenza.

di modulazione (nell'esempio precedente lo spettro avrà energie nell'intervallo 700 – 1300 Hz). Una rappresentazione matematica di uno stimolo modulato in frequenza è la seguente:

$$s(i) = a \sin(2\pi f_c t(i) + \varphi(i)) \quad (2.3)$$

$$\varphi(i) = [f_c / (2f_m)] \sin(2\pi f_m t(i)) \quad (2.4)$$

dove f_m è la frequenza di modulazione, f_c la frequenza del tono, a l'ampiezza del segnale, t l'asse discreto dei tempi e φ il termine che modula la frequenza della portante. Il potenziale ottenuto con questo stimolo sarà caratterizzato da ampiezze maggiori quando maggiore è la profondità di modulazione e avrà, come nel caso della modulazione AM, una periodicità con frequenza pari alla modulante. Lo svantaggio rispetto agli stimoli AM è quello di essere meno specifico in frequenza; la banda del segnale risulta più larga per le modulazioni in frequenza, questo comporta la stimolazione di una porzione di membrana basilare maggiore.

2.4.3 Modulazione mista

Una modulazione di tipo misto comprende una combinazione di modulazione AM e FM applicata con la stessa frequenza di modulazione. Per ciascuna modulazione può essere scelta la profondità in maniera del tutto indipendente: la scelta più frequente, rappresentata in Figura 2.5, ricade su una profondità in ampiezza e frequenza rispettivamente pari al 100 % e al 25 %. Il segnale che costituisce lo stimolo subirà variazioni sia in ampiezza che in frequenza del tono

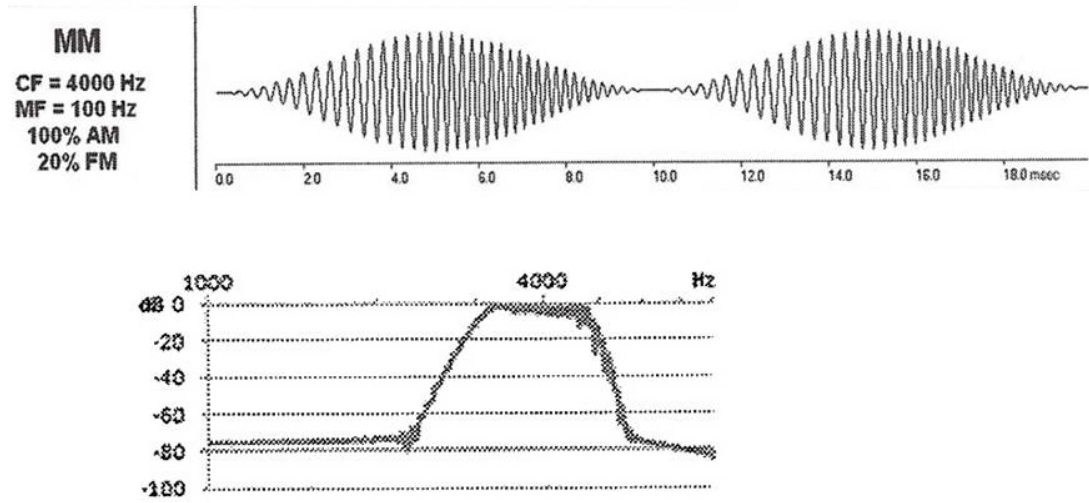


Figura 2.5: Modulazione mista. In alto segnale modulato in ampiezza (100%), e in frequenza (25%). In basso viene presentato lo spettro dello stesso segnale [11].

originario. In termini matematici si ottiene:

$$s(i) = a[1 + m_a \sin(2\pi f_m t(i))] \sin(2\pi f_c t(i) + \varphi(i)) \quad (2.5)$$

$$\varphi(i) = [m_f f_c / (2f_m)] \sin(2\pi f_m t(i) + \theta) \quad (2.6)$$

Alcuni termini sono del tutto analoghi a quelli visti nella modulazione in frequenza, mentre vengono introdotti m_a , peso della modulazione dovuta all'ampiezza e m_f , peso della modulazione in frequenza (da 0 a 1). Nello specifico m_f è il rapporto tra la differenza della massima e la minima frequenza suddivisa per la CF.

Il termine θ rappresenta invece la fase relativa tra le due modulazioni, ampiezza e frequenza: esso indica lo sfasamento presente tra il massimo in ampiezza e in frequenza delle due modulazioni. La differenza di fase è nulla quando ampiezza e frequenza dello stimolo raggiungono il loro massimo nello stesso istante, ciò accade quando θ ha un valore di $\pi/2$.

Lo spettro del segnale varia in base alla fase relativa tra le due modulazioni, quando la differenza di fase è nulla, l'energia dello spettro è massima in corrispondenza della frequenza portante e si estende al di sopra e al di sotto in base alla profondità di modulazione FM. Lo spettro della risposta avrà energia massima in corrispondenza della frequenza di modulazione e la sua ampiezza sembra dare migliori risultati rispetto alle singole risposte ottenute con modulazioni in ampiezza e frequenza (John and Purcell, 2008).

Nello spettro si presentano quindi due picchi sovrapposti alla frequenza di modulazione ciascuno relativo alla modulazione in ampiezza o in frequenza. Le due modulazioni, che producono due

stimoli indipendenti, generano due segnali non del tutto indipendenti, l'ampiezza dello spettro relativo al potenziale risultante infatti è leggermente inferiore alla somma delle due ampiezze se le risposte fossero state generate con due modulazioni separate. Il massimo dell'ampiezza si ottiene quando il massimo della frequenza sopraggiunge poco dopo il massimo dell'ampiezza, questa fase ottima varia con la frequenza portante del tono [17].

Una variante della modulazione mista è la **IAFM** (Independent Amplitude and Frequency Modulation) che consiste nel modulare un tono con una frequenza di modulazione differente per l'ampiezza e per la frequenza. Questo permette di ottenere due risposte differenti per ciascuna delle due modulazioni che però sono relative alla stessa frequenza portante. Analizzando le due risposte separate, questo stimolo può esser utilizzato per studiare la capacità di percepire i cambiamenti in frequenza rispetto a quelli in ampiezza.

2.4.4 Repeating sequence gated tone

I **Repeating sequence gated tone** o **RSG** includono, in base alla forma entro cui viene confinato il tono, varie tipologie di stimoli come i *linear-gated tones*, i *cosine squared gated tones* e i *Blackman-gated tones*. Gli stimoli son costituiti da sequenze ripetute con periodo pari al reciproco delle frequenze di modulazione. Nell'esempio in Figura 2.6 il periodo è pari a 12 ms poiché $MF = 82 \text{ Hz}$ e $T = 1s/82Hz = 12ms$. Tali stimoli sono ottenuti applicando una "finestratura" al tono puro di partenza e si distinguono in base alla funzione finestra utilizzata: funzione lineare, una funzione del coseno oppure determinata dalla funzione di Blackman.¹ Tra una finestra e l'altra il segnale è nullo e lo stimolo ottenuto risulta molto simile ad un *tone-burst*. In Figura 2.6 è rappresentato un segnale di questo tipo con il relativo spettro: il segnale è ottenuto modulando un tono 4 kHz con frequenza 82 Hz. L'energia massima dello spettro si trova in corrispondenza della frequenza portante e nelle frequenze adiacenti distanti circa 500 Hz.

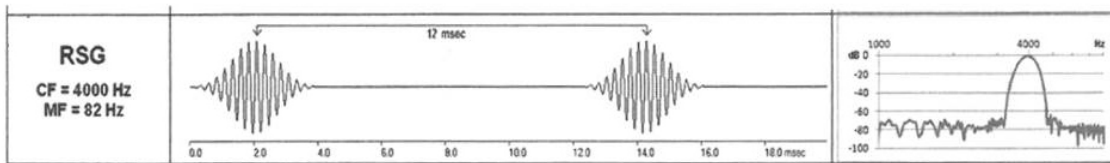


Figura 2.6: Repeating sequence gated tone. A sinistra pattern di stimolo, a destra spettro del segnale [11].

Più d'uno strumento in commercio utilizza toni finestrati con funzioni di Blackman (ad esempio il sistema di Intelligent Hearing Systems, Smart-EP ASSR) presentati con periodi che

¹La funzione finestra di Blackman viene definita come:
 $w(i) = a_0 - a_1 \cos((2\pi n)/(N-1)) + a_2 \cos((4\pi n)/(N-1))$ e $a_0 = (1-\alpha)/2$, $a_1 = 1/2$, $a_2 = \alpha/2$, α solitamente pari a 0.16.

vanno dai 4 agli 8 ms. Da studi effettuati si è dimostrato che diminuendo la durata della funzione finestra aumenta l'ampiezza delle risposte ASSR, una riduzione eccessiva della durata comporta tuttavia una riduzione della specificità in frequenza.

2.4.5 Chirp

Gli stimoli chirp sono segnali di breve durata modulati in frequenza disegnati appositamente per compensare la non sincronia cocleare nella risposta a stimoli a diverse frequenze. In seguito ad uno stimolo breve, l'onda formatasi percorre la coclea in un certo tempo per passare dalla base (stimolata solo alle alte frequenze) all'apice (attivata dalle basse frequenze). In presenza di stimoli alle diverse frequenze le cellule ciliate, e di conseguenza le fibre nervose, sono sollecitate in momenti temporali differenti. Questo comporta una dispersione temporale della risposta e una conseguente generazione del potenziale evocato in istanti temporali diversi per le diverse frequenze, provocando un artefatto indesiderato.

Il segnale chirp è disegnato in modo tale da ritardare le onde alle frequenze più elevate (quelle che normalmente sollecitano per prime le cellule ciliate), e presentare in anticipo gli stimoli alle basse frequenze. Lo stimolo compensa quindi i tempi di ritardo di trasmissione dell'onda e consente agli stimoli alle diverse frequenze di sincronizzare la sollecitazione della coclea. Questo permette una migliore sincronizzazione tra tutte le attività neuronali che contribuiscono alla formazione del potenziale finale. Esistono diversi tipi di stimoli *chirp* disegnati in base ai diversi modelli utilizzati per descrivere e stimare il ritardo cocleare.

Alcuni di questi stimoli si basano sul modello del ritardo cocleare con la seguente struttura:

$$\tau = kf^{-d}$$

con τ che rappresenta la latenza in secondi, f la frequenza e k e d son dei coefficienti che vengono stimati mediante fitting su popolazioni in maniera differente per quattro differenti studiosi: Eggermont, Neely et al. Diverse stime consentono di ottenere dei parametri k e d , si otterranno modelli e chirp differenti.

I parametri fondamentali per la definizione del modello di ritardo cocleare sono l'ampiezza della risposta $A(\omega)$, risposta di fase $\theta(\omega)$, ritardo di fase (*phase delay*) t_p e *group delay* t_g . Il *phase delay* viene calcolato come

$$t_p = -\theta/\omega$$

mentre il *group delay* come

$$t_g = -d\theta/d\omega$$

esso descrive quanto un gruppo specifico di frequenze viene ritardato. Il *phase delay* viene calcolato per integrazione utilizzando le funzioni sopra illustrate e si ottengono le equazioni per

t_g , θ e t_p

$$t_g = cw^{-d}$$

$$\theta = - \int t_g dw = 2\pi \frac{k}{1-d} f^{1-d}$$

e

$$t_p = \frac{k}{1-d} f^{-d}$$

Per realizzare un segnale generico broadband, costituito come per i click da un gran numero di toni alle diverse frequenze, è necessario sommare assieme una serie armonica di coseni aventi tutti uguale ampiezza e sfasamento pari a zero. Per costruire un segnale broadband chirp vengono sommate tutte le onde alle diverse frequenze che compongono il segnale (ad esempio da 100, 120, 140, 180, 240 ... 8000 Hz) ritardati con la fase corrispondente al valore calcolato dal modello [3]. In figura 2.7 viene schematizzata la formazione di uno stimolo chirp.

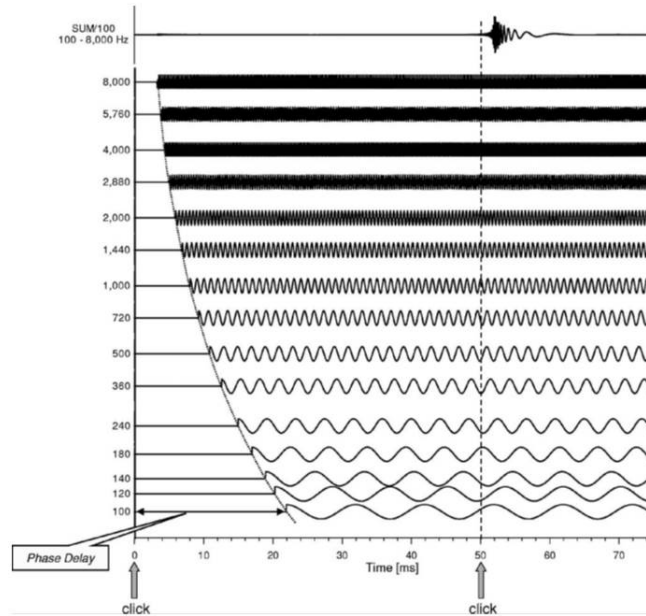


Figura 2.7: Costruzione di una stimolo chirp [3].

2.5 Stimolazione multi-frequenza

Tra le caratteristiche che contraddistinguono gli esami ASSR da altri test di audiometria, vi è la possibilità di testare più frequenze in simultanea, riducendo in questo modo i tempi di acquisizione. Per presentare diversi toni in un unico stimolo è sufficiente modulare le frequenze portanti con differenti frequenze di modulazione. Il protocollo di test prevede di inviare gli stimoli da testare alla stessa intensità. Nello spettro ci si aspetta di osservare picchi di energia

in corrispondenza delle frequenze utilizzate per modulare i diversi toni di stimolo. Le analisi statistiche per la rilevazione delle risposte vengono effettuate in maniera differenziata per ogni frequenza di modulazione. A questo proposito è necessario scegliere frequenze di modulazione non eccessivamente ravvicinate per evitare che nelle analisi le frequenze adiacenti interferiscano con quella che si sta analizzando.

Studi effettuati sulla stimolazione multi-frequenza hanno evidenziato come le ampiezze delle risposte evocate vengano ridotte se gli stimoli vengono inviati in simultanea piuttosto che come stimolo singolo. Questo fenomeno è dovuto alla presenza di interazioni esistenti tra le energie alle varie frequenze di modulazione. Le risposte presentate in simultanea sono più definite e consistenti per modulazioni intorno agli 80 Hz rispetto a quelle modulate intorno ai 40 Hz.

2.6 Acquisizione del segnale

Vengono ora presentati gli strumenti e le procedure di acquisizione necessari per l'esecuzione di un esame ASSR.

In Figura 2.8 vengono schematizzati i passi fondamentali svolti durante un esame ASSR che verranno approfonditi nei prossimi paragrafi. Prima dell'analisi del segnale è opportuno eseguire procedure ed elaborazioni del segnale per facilitare la rilevazione delle risposte.

2.6.1 Strumentazione utilizzata

La strumentazione utilizzata per l'esecuzione di un esame ASSR comprende:

- i trasduttori attraverso cui inviare gli stimoli acustici
- gli elettrodi per l'acquisizione del segnale EEG.

Tra i primi troviamo i veicoli attraverso cui inviare gli stimoli acustici, ovvero cuffie sovraurali (TDH-39), o intrauricolari. Le prime sono cuffie che si appoggiano sul padiglione auricolare avvolgendolo quasi completamente, le seconde si inseriscono all'interno del canale uditivo, queste permettono un maggiore isolamento dai rumori ambientali che possono alterare l'esito di un esame. Con cuffie e auricolari viene inviato uno stimolo a differenti frequenze ed intensità per via aerea, viene quindi preso in esame l'orecchio esterno, medio e interno. Per inviare stimoli per via ossea, ovvero sollecitare direttamente l'orecchio interno viene utilizzato uno strumento chiamato vibratore osseo. Viene posizionato all'altezza del mastoide e fissato grazie ad un arco di acciaio che avvolge il capo, produce delle vibrazioni alla frequenza di stimolo impostata che vengono trasmesse per tutta la catena ossiculare sino a giungere in prossimità della coclea.

La strumentazione per potenziali evocati è tipicamente costituita da un dispositivo per la generazione degli stimoli e l'acquisizione dei dati che viene controllato dal computer mediante l'utilizzo di un software dedicato che consente di svolgere in maniera automatica l'esame, controlla l'acquisizione, la riduzione di rumore e artefatti e svolge analisi statistiche per la rilevazione delle risposte evocate.



Figura 2.8: Repeating sequence gated tone. A sinistra pattern di stimolo, a destra spettro del segnale [11].

2.6.2 Posizionamento degli elettrodi e controllo dell'impedenza

Il posizionamento corretto degli elettrodi è fondamentale ai fini di ottenere un risultato attendibile dell'esame. Si può utilizzare un solo canale di acquisizione oppure un doppio canale. Per registrare l'attività bioelettrica a singolo canale rilevata con elettrodi sullo scalpo son necessari un elettrodo invertente (-) che misura il segnale s_1 , uno non invertente (+) che misura s_2 ed un riferimento chiamato terra. L'amplificatore differenziale integrato nel sistema esegue la differenza dei due segnali $s_1 - s_2$ (invertente e non invertente) entrambi rispetto all'elettrodo di terra. Nell'acquisizione a doppio canale vengono eseguite due di queste differenze ottenendo due tracciati di dati. L'elettrodo di terra, è posizionato solitamente in posizione Fpz (Figura 2.9), l'elettrodo non invertente, fissato sull'apice della testa (Cz), e i due elettrodi invertenti posti sopra i lobi delle orecchie in posizione A1 e A2.

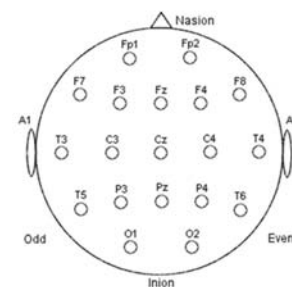


Figura 2.9: Sigle posizioni sullo scalpo.

Questo rappresenta un esempio di posizionamento doppio canale utilizzato per risposte intorno agli 80 Hz. Quando viene registrata attività ottenuta da uno stimolo binaurale, l'elettrodo di riferimento può essere posizionato alla base del collo.

Per accertarsi che gli elettrodi siano stati posizionati correttamente il dispositivo deve effettuare quello che viene chiamato "**check impedance**" ovvero il controllo dell'impedenza dovuta alla massa conduttiva presente tra il generatore e l'elettrodo.

L'impedenza inter-elettrodo viene misurata rispetto ad un elettrodo di riferimento, quello di terra, mandando un segnale sinusoidale ad esempio a 20 Hz. Se i valori misurati sono troppo elevati molto probabilmente l'elettrodo deve essere riposizionato; valori ritenuti accettabili rientrano nell'intervallo di $3 - 5k\Omega$ per ciascun elettrodo.

2.6.3 Filtraggio, amplificazione e reiezione dei disturbi

Il **filtraggio** del segnale è di fondamentale importanza durante l'acquisizione di tutti i tipi di potenziale evocato. Mediante il filtraggio è possibile "selezionare" le frequenze che caratterizzano il segnale di interesse, attenuando o eliminando del tutto il contributo delle frequenze ad attività elettrica indesiderata, aumentando in questo modo l'SNR. Lo scopo quindi è quello di mantenere inalterate le frequenze caratteristiche del segnale utile e attenuare tutte le altre. Solitamente in un esame ASSR vengono utilizzati un filtro passa-alto con frequenza di cutoff pari a 30 Hz e un filtro passa-basso con cutoff pari a 300 Hz. In seguito alla bassa intensità dei segnali e al filtraggio che può aver attenuato ulteriormente il segnale a certe frequenze di interesse viene applicata un'**amplificazione** con guadagno variabile a seconda del dispositivo utilizzato, all'incirca pari a 10,000.

L'acquisizione dell'elettroencefalogramma dev'essere svolta con accuratezza per evitare che segnali spuri deteriorino la qualità del segnale. Il soggetto deve quindi rimanere immobile e rilassato evitando che segnali bioelettrici, dovuti ad esempio a movimenti oculari o deglutizione, si sovrappongano ai potenziali evocati uditivi. Se ciò accade è raccomandabile eliminare la porzione di tracciato contenente tali segnali. Essi sono riconoscibili per l'elevata intensità con cui si manifestano che supera di gran lunga sia l'ampiezza dei potenziali (dell'ordine dei nV) che quella del segnale EEG (dell'ordine dei μV). Il sistema di **Reiezione dei disturbi** o **Artifact Rejection** elimina tracciati, o porzioni del tracciato, che contengono dati di ampiezza superiore ad una prefissata soglia. Questa soglia può essere impostata dall'utente del dispositivo oppure già predefinita del software e si aggira intorno ai $20 - 50\mu V$.

2.6.4 Tipologie di acquisizione e averaging

Le risposte uditive di stato stazionario vengono registrate attraverso l'EEG in concomitanza con l'attività bioelettrica del sistema nervoso, i movimenti dei muscoli facciali o del collo. Il problema fondamentale è legato al fatto che il segnale utile da estrapolare è molto più basso in

ampiezza (da decine a poche centinaia di nV) rispetto al rumore EEG di fondo (unità o decine di μV): è dunque necessaria una fase di elaborazione dei dati acquisiti ai fini della rilevazione del segnale utile. Quella che abitualmente viene applicata è la tecnica di **averaging** che consiste nel mediare per molti cicli i tracciati acquisiti nel dominio del tempo. Nell'impiegare questo metodo si suppone che il segnale ricercato sia stazionario: mediando di volta in volta la risposta rimane costante, mentre il rumore EEG di fondo viene attenuato. Esistono diverse tecniche applicabili:

1. *Normal averaging* o averaging normale.
2. *Weighting averaging* o averaging pesato
3. *Noise-weighting* o averaging pesato sul rumore.

Il primo metodo consiste nel mediare i tracciati acquisiti facendo una semplice somma delle sweep e dividendole per il numero totale delle sweep. Se si indica con a il tracciato mediato e x le singole sweep si ottiene:

$$a(i) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(i). \quad (2.7)$$

Maggiore è il valore di N minore sarà il rumore presente nel tracciato, il quale decresce in funzione del numero di sweep mediate in maniera quasi-esponenziale.

L'**averaging pesato** segue lo stesso principio introducendo però un coefficiente moltiplicativo per ciascuna sweep chiamato *peso*. Questo valore, che individuiamo con w , viene calcolato in base alla varianza σ della sweep:

$$a(i) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N w(i)} \sum_{i=1}^N w(i)x(i)$$

,

$$w(i) = \frac{1}{\sigma}$$

. In questo modo sweep più rumorose (con una varianza maggiore) vengono pesate di meno rispetto a sweep che hanno un valore di varianza più basso. Si è visto che questo metodo dà migliori prestazioni in termini di rapidità nel raggiungimento di livelli di SNR adeguati [7].

Il terzo metodo, meno utilizzato, effettua un averaging pesato con pesi calcolati in maniera differente. Il peso da associare a ciascuna sweep viene calcolato applicando la trasformata di Fourier FFT (Fast-Fourier-Transform) alla sweep, rimuovendo le frequenze relative al segnale utile, e calcolando infine la potenza media tra i 70 e i 110 Hz (intervallo di frequenze vicine alle frequenze del segnale). Se nel metodo precedente il peso inglobava informazioni sia sul rumore che sul segnale, ora, avendo eliminato le frequenze del segnale utile, il peso si basa soltanto sul rumore presente nella sweep. Anche in questo caso segnali più rumorosi vengono pesati di meno.

L'averaging del segnale è strettamente correlato alla tipologia di acquisizione, si possono mediare sweep con lunghezze che variano da strumento a strumento. Questo dipende dalla

taglia del *Buffer di acquisizione*, dalla frequenza di campionamento dei dati e dalla risoluzione in frequenza che si vuole ottenere. Dopo aver eseguito l'acquisizione, la sweep verrà sottoposta alla FFT per le successive analisi nel dominio della frequenza. La **risoluzione in frequenza** è calcolata come $1/Nt$, con N pari al numero di campioni contenuti nella sweep e t pari al tempo tra un campione e l'altro. Si nota subito che a parità di t , e quindi di frequenza di campionamento, si ottiene una migliore risoluzione se N è elevato.

La **durata di una sweep** in secondi viene calcolata come N/AD_{rate} ovvero la taglia del buffer diviso il rate di conversione analogico/digitale dei dati.

In base a queste considerazioni si elencano diverse tipologie di acquisizione dei dati.

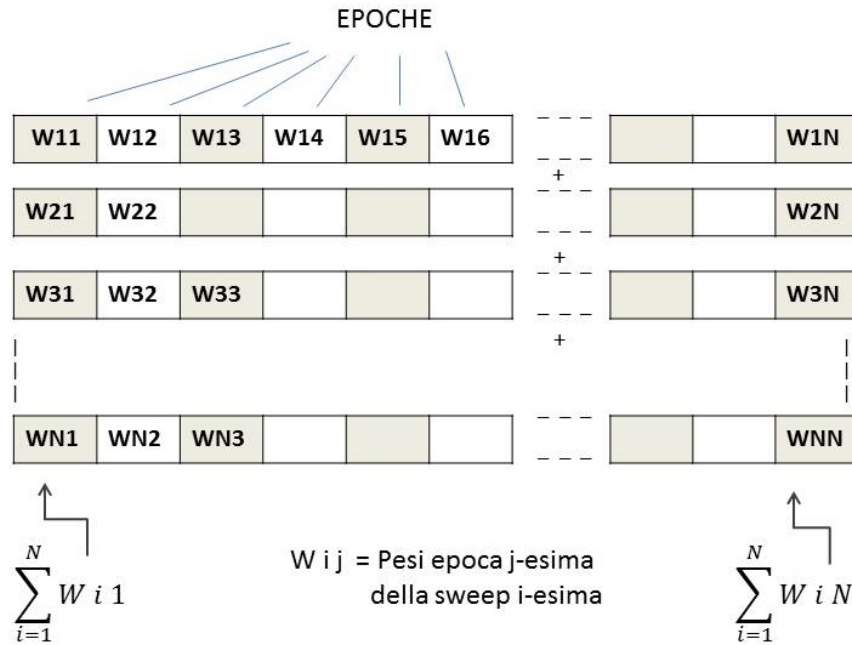


Figura 2.10: Weighted averaging pesato sulle singole epoche (Acquisizione tipo 2).

Acquisizione tipo 1. Il modo più semplice di acquisire i dati è quello di registrare sweep di lunghezza fissata secondo la formula vista precedentemente e di mediarle con il metodo di averaging prescelto. In caso di presenza di artefatti la sweep compromessa non verrà considerata e sarà sovrascritta dalla successiva. La risoluzione dipenderà dalla lunghezza del buffer, solitamente pari a 1024, per cui se la AD_{rate} è pari a 1000 Hz, la lunghezza della sweep pari a 1.024 s e la risoluzione di 0.976 Hz.

Acquisizione tipo 2. Per aumentare la risoluzione in frequenza è indispensabile aumentare la lunghezza della sweep. Se si ha a disposizione lo stesso buffer del caso 1), di taglia 1024, una possibile soluzione è quella di affiancare i singoli tracciati, chiamati *epoche*, da 1.024 secondi ciascuno formando così segmenti più lunghi (chiamati *sweep*), solitamente vengono affiancate 16 epoche. Le 16 epoche vengono poi sottoposte dapprima ad averaging e

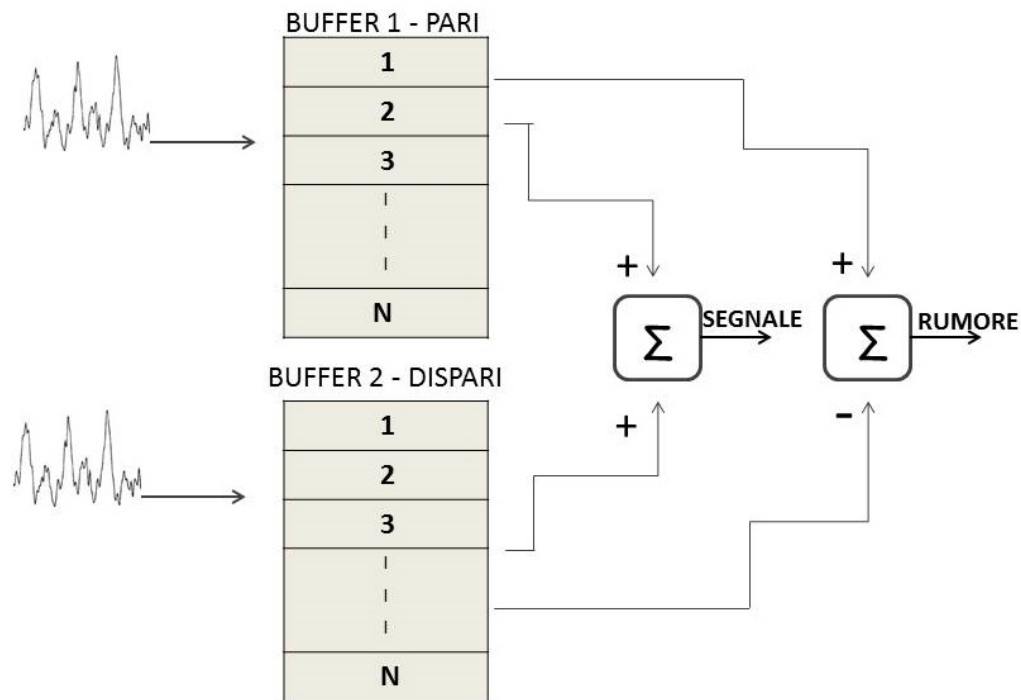


Figura 2.11: Acquisizione sweep su due buffer distinti (Acquisizione tipo 3).

successivamente alla FFT ottenendo una risoluzione più elevata, pari a 0.061 Hz. Nel caso si vogliano mediare i dati con Weighting averaging, durante l'acquisizione vengono pesate le singole epoche, ovvero moltiplicate ciascuna per il peso opportuno. Esse vengono poi affiancate a formare una sweep pesata, queste vengono sommate e suddivise per la somma dei pesi, in maniera separata per ciascun segmento che costituisce un'epoca. Viene illustrata questa metodica in Figura 2.10. Per quanto riguarda la riduzione di artefatti, in questo caso si agisce eliminando non l'intera sweep, come nel caso precedente, ma sovrascrivendo soltanto la singola epoca rumorosa. Nonostante le cancellazioni, la sweep verrà sottoposta all'averaging solo dopo aver raggiunto il numero stabilito di epoche.

Acquisizione tipo 3. Spesso vengono utilizzati due buffer per l'acquisizione che consentono di acquisire separatamente le sweep pari e le sweep dispari. In un buffer vengono eseguite le medie delle sweep dispari e nell'altro le medie di quelle pari. Per la stazionarietà del potenziale evocato, la differenza dei risultati dei due buffer elimina il segnale utile e dà una stima del rumore; la somma dei buffer rappresenta il segnale d'interesse. Un'acquisizione di questo tipo viene descritta in Figura 2.11.

2.7 Analisi nel dominio della frequenza

Le risposte evocate di stato stazionario per le loro caratteristiche, periodicità e *phase-locked*, vengono analizzate nel dominio della frequenza. In particolare si fanno indagini di tipo statistico riguardanti l'ampiezza e la fase dello spettro in corrispondenza delle frequenze di modulazione degli stimoli presentati al soggetto. Criteri che stabiliscono l'esito del test o che controllano il livello di rumore residuo determinano se il sistema deve continuare l'acquisizione o se i dati disponibili sono sufficienti. Test statistici e criteri di stop permettono una rilevazione automatica delle risposte evocate senza il bisogno di un giudizio soggettivo dell'operatore che esegue il test. Prima di sottoporre ciascuna sweep ottenuta ai test statistici, il segnale viene analizzato nel dominio della frequenza mediante analizzatore di Fourier o mediante la trasformata di Fourier. L'**analizzatore di Fourier (Fourier Analyzer)** misura la risposta solo ad una particolare frequenza a partire da due componenti: una ottenuta dalla moltiplicazione del segnale per il seno della frequenza di stimolo e l'altra per il coseno. Applicando un filtro passa-basso o integrando nel tempo si ottengono due valori, x e y , quelli rispettivamente relativi alla moltiplicazione con seno e coseno. L'ampiezza e la fase della risposta vengono date da:

$$a = \sqrt{x^2 + y^2} \text{ e } \Theta = \tan^{-1}(x/y).$$

La **trasformata di Fourier** che converte i valori che dipendono dal tempo in valori che variano nel dominio della frequenza. Si ottengono per ogni frequenza valori complessi, x e y , dai quali si ottiene ampiezza e fase come nelle formule appena mostrate. Per il calcolo viene utilizzata una trasformata implementata in maniera digitale, solitamente viene usata la FFT (Fast Fourier Transform). Lo spettro calcolato mostra i valori dalla frequenza 0 sino a metà la frequenza di campionamento del segnale. Con questa tecnica, a differenza della precedente, viene mostrato l'intero spettro del segnale, contenente informazioni riguardo l'energia del segnale alle diverse frequenze, comprese attività relative alle frequenze non riguardanti gli stimoli presentati.

2.7.1 Test Statistici

Due tecniche di analisi statistica principali possono essere utilizzate per la rilevazione di risposte ASSR, esse sono basate su:

1. Ampiezza
2. Fase

La prima analizza l'ampiezza dello spettro calcolato a partire dalla media delle sweep. Il secondo metodo si basa sull'analisi delle trasformate delle singole sweep non mediate, in questo caso si effettuano principalmente analisi sulla fase delle risposte.

- **F-test.** E' l'unico test presentato che effettua analisi sullo spettro della sweep ottenuta come risultato dell'averaging. Lo scopo è quello di confrontare l'energia presente alla

frequenza del segnale con quella presente negli n bin adiacenti a tale frequenza, che costituiscono il rumore.² Per confrontare la frequenza del segnale con quella del rumore viene calcolato l'indice *F-ratio* o F :

$$F = \frac{N(x_s^2 + y_s^2)}{\sum_{j=s-N/2, j \neq x}^{s+N/2} (x_j^2 + y_j^2)} \quad (2.8)$$

N rappresenta il numero di bin presi in considerazione, s si riferisce alle componenti del segnale mentre j a quelle del rumore. Questo indice evolve secondo la distribuzione F di Fisher con gradi di libertà 2 e $2N$; il valore di significatività (*p-value*) viene calcolato integrando la funzione di distribuzione cumulativa:

$$1 - p - value = F(x|v_1, v_2) = \int_0^x \frac{\Gamma[\frac{v_1+v_2}{2}]}{\Gamma(\frac{v_1}{2})\Gamma(\frac{v_2}{2})} \left(\frac{v_1}{v_2}\right)^{\frac{v_1}{2}} \frac{t^{\frac{v_1-2}{2}}}{[1 + (\frac{v_1}{v_2})t]^{\frac{v_1+v_2}{2}}} dt \quad (2.9)$$

con Γ Funzione Gamma, v_1 e v_2 varianze dei segnali. Un numero maggiore di bin aumenta la forza statistica del test, aumentandone i gradi di libertà. Man mano che le sweep vengono mediate l'indice *F-ratio*, in presenza del potenziale, aumenta il suo valore, mentre quello del p -value cala. Più alto è il valore p più è elevata la probabilità che il segnale sia indistinguibile da rumore (ipotesi nulla H_0), valori bassi indicano invece che è più bassa la probabilità che sia verificata l'ipotesi nulla e dunque è alta la probabilità che la risposta sia distinguibile rispetto al rumore.

Per stabilire la presenza di un picco viene fissata una soglia sulla significatività, ovvero la rilevazione avviene solo se $p - value_{calcolato} < soglia_{p - value}$.

- **Phase Coherence e Rayleigh test.** Questo test si basa su calcoli effettuati con sulle sweep prima di sottoporle ad averaging. Viene calcolata la fase in corrispondenza delle MF e dopo ogni nuova acquisizione si calcola la *coerenza di fase o PC* che indica quanto le fasi siano raggruppate in uno stesso settore del diagramma polare.

L'indice che quantifica la coerenza delle fasi è l'indice $\bar{R}$:

$$\bar{R} = \frac{R}{N} = \left[\left(\sum_{j=1}^N \cos \Theta_j \right)^2 + \left(\sum_{j=1}^N \sin \Theta_j \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} / N \quad (2.10)$$

Tale indice assume valori da 0 a 1, più si avvicina allo zero minore è la coerenza di fase, più ci si avvicina a 1, maggiore è la coerenza, e di conseguenza la probabilità che sia presente una risposta evocata.

Il Rayleigh test valuta la probabilità che questo indice sia o meno significativo mediante la

²Per *bin* si intende l'intervallo di frequenze (o frazioni) che corrisponde alla risoluzione in frequenza vista nel Paragrafo 2.6.4

seguinte formula:

$$p = \exp(-Z) \left[1 + \frac{(2Z - Z^2)}{4N} - \frac{24Z - 132Z^2 + 76Z^3 - 9Z^4}{288N^2} \right] Z = N\bar{R}^2 \quad (2.11)$$

Anche in questo caso si fissa una soglia di significatività per stabilire la presenza di risposte.

- **Hotelling's T^2 test.** Disponendo di N misure ripetute l'indice T^2 viene calcolato secondo la seguente formula:

$$T^2 = N[\bar{x}, \bar{y}]' S^{-1} [\bar{x}, \bar{y}] \quad (2.12)$$

dove S è la matrice di covarianza, $\bar{x}$ e $\bar{y}$ le medie rispettivamente dei vettori delle parti reali e immaginarie degli spettri delle sweep acquisite. Moltiplicando T^2 per $(N - 2)/(2N - 2)$ si ottiene un valore che è distribuito secondo la distribuzione F con 2 e $N - 2$ gradi di libertà. Graficamente si possono rappresentare gli intervalli di confidenza creando un'ellisse dove gli assi rappresentano gli intervalli per la parte reale e immaginaria delle risposte ASSR (Figura 2.12). Se l'origine degli assi è contenuta nell'ellisse, la risposta evocata non è rilevata, viceversa se l'origine cade all'esterno dell'ellisse viene rilevata la presenza di una risposta evocata.

- **Circular T_{circ}^2 test.** Molto simile al precedente assume varianza uguale per la parte immaginaria e la parte reale delle risposte. Viene calcolato l'indice:

$$T_{circ}^2 = (N - 1)(\bar{x}^2 + \bar{y}^2) / \sum_{j=1}^N [(x_j - \bar{x})^2 + (y_j - \bar{y})^2] \quad (2.13)$$

Moltiplicando T_{circ}^2 per N si ottiene un valore distribuito come F con 2 e $2N - 2$ gradi di libertà. Graficamente gli intervalli di confidenza vengono rappresentati da un cerchio, valgono le stesse considerazioni viste per il test precedente.

- **Magnitude squared coherence.** L'indice relativo a questo test è γ^2 e viene calcolato prendendo in considerazione informazioni riguardanti sia la fase che l'ampiezza:

$$\gamma^2 = N(\bar{x}^2 + \bar{y}^2) / \sum_{j=1}^N (\bar{x}_j^2 + \bar{y}_j^2) \quad (2.14)$$

Analogamente a quanto effettuato per la Phase-Coherence, la significatività dell'indice γ^2 viene valutata applicandone il Rayleigh test secondo la formula 2.11. Questo test ha il vantaggio di combinare due informazioni, ampiezza e fase, in un unico indice statistico e sembra dare piccoli vantaggi nella rilevazione delle risposte ASSR [17].

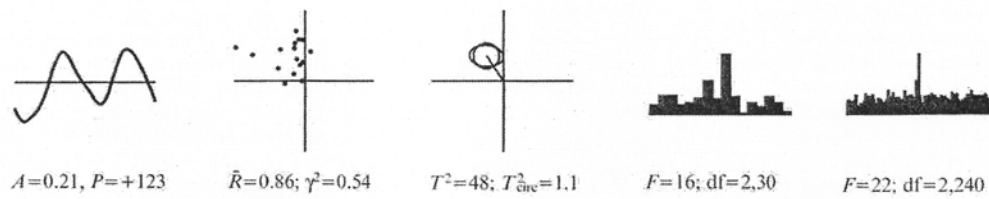


Figura 2.12: Rappresentazione grafica dei test statistici. Viene mostrato nell'ordine il segnale nel dominio del tempo (a); un plot polare delle singole risposte con angolo corrispondente alla fase e raggio all'ampiezza (b), sotto esempi di indici $\bar{R}$ e γ^2 ; test Hotelling's T^2 e Circular T_{circ}^2 (c); in d) e e) si evidenzia lo spettro del segnale nell'implementazione dell' F-test, vengono considerati rispettivamente 30 e 120 bin nel calcolo del rumore.

2.8 Stopping rules

Uno tra i vantaggi principali dell'esame ASSR rispetto ad altri esami che si basano sulla misura di potenziali evocati è la rilevazione oggettiva delle risposte e l'arresto automatico del test. Perché ciò avvenga è necessario fissare dei criteri (**stopping rules** o **stopping criteria**) per la terminazione dell'acquisizione di nuove sweep.

Due possono essere i motivi per cui il test si deve automaticamente fermare:

1. E' presente una risposta evocata e la risposta viene rilevata.
2. La risposta evocata non è presente, è necessario interrompere le acquisizioni.

1) In presenza di una risposta evocata ci si affida ai test statistici sopra citati come criteri di stop. In questi casi è necessario fissare un valore di p-value, tipicamente compreso nell'intervallo 0.05 – 0.01: quando il test statistico dà esito positivo la risposta è stata rilevata e l'acquisizione può terminare.

2) Nel secondo caso, in cui non sono presenti risposte evocate oppure l'algoritmo non è in grado di rilevarle, è necessario definire un criterio per terminare l'esame senza che venga rilevata alcuna risposta.

Tre sono i principali criteri che vengono applicati.

1) Criterio basato sul **rumore residuo (*RN-Residual Noise*) nel dominio del tempo**. Il rumore residuo può essere calcolato come descritto nel Paragrafo 2.5.4, basandosi sulla differenza tra due buffer di acquisizione contenenti rispettivamente le medie delle sweep di indice pari e quelle di indice dispari. Il rumore residuo diminuisce all'aumentare del numero di sweep mediate. Quando il rumore residuo diminuisce al di sotto di una soglia prefissata il test viene terminato: se il rumore residuo ha raggiunto un livello sufficientemente basso e non è stata rilevata alcuna risposta ci sono alte probabilità che la risposta non sia effettivamente presente.

2) Criterio basato sul **rumore residuo nel dominio della frequenza**. Viene calcolato

dapprima lo spettro del segnale, successivamente viene calcolata la radice quadratica media (*Root Mean Square- RMS*) dell'energia del rumore residuo nell'intervallo delle frequenze dove sono presenti le frequenze di modulazione degli stimoli (solitamente $70 - 115Hz$) escludendo le frequenze relative allo stimolo stesso.

Il calcolo viene eseguito secondo questa formula:

$$RMS = \frac{1}{N} \left[\sum_{i=inf, i \neq fm}^{sup} s(i)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2.15)$$

dove *inf* e *sup* rappresentano rispettivamente i limiti inferiore e superiore dell'intervallo di frequenze considerate, *N* rappresenta il numero di bin considerati nell'intervallo, con *fm* si identifica la frequenza di modulazione e con *s(i)* si identifica il valore dello spettro alla frequenza *i*-esima. Analogamente al criterio basato su rumore residuo nel tempo si definisce una soglia minima, quando il valore di RMS scende al di sotto di tale soglia il test termina.

3) Criterio basato sul numero massimo di sweep. Nel caso di acquisizioni particolarmente rumorose (a causa ad esempio di movimenti del paziente o interferenze elettroniche) i due criteri di stop basati sul calcolo del rumore residuo difficilmente darebbero esito positivo entro tempi ragionevoli o addirittura non consentirebbero il raggiungimento della soglia di rumore prefissata. In questi casi si fissa un numero massimo di sweep acquisite per le quali il test termina indipendentemente dall'esito della rilevazione.

2.9 Variabili che influiscono sulle proprietà delle risposte ASSR

Rilevare i potenziali evocati di stato stazionario si dimostra essere un compito non banale a causa delle molteplici variabili da cui il segnale può essere influenzato. La variabilità del segnale può essere dovuta a caratteristiche specifiche del soggetto in esame oppure alla tipologia di stimolo presentato al paziente.

2.9.1 Variabili del soggetto

Una tra le principali variabili che influenzano le proprietà delle ASSR è l'**età del soggetto**. Vengono influenzate principalmente le risposte a stimoli presentati a $40Hz$, si è infatti riscontrato che le risposte a $40Hz$ non vengono evocate in pazienti in età infantile. Ciò può esser dovuto al fatto che la corteccia uditiva non è ancora del tutto sviluppata e risulta più difficile elaborare segnali ad alti rate di stimolo, oppure per il fatto che nei bambini gli esami sono svolti in stato di sedazione o sonno profondo. Si è scoperto successivamente che le ASSR registrate in bambini con rate di $80 Hz$ danno risultati maggiormente soddisfacenti (Rickards et al, 1994)[11]. In età adulta non si notano cambiamenti evidenti nelle risposte in relazione al rate di modulazione. Lo **stato di veglia** di un soggetto è un'altra variabile che gioca un ruolo fondamentale nella

qualità dei potenziali evocati rilevati: risposte a 40 Hz (in generale al di sotto dei 70 Hz [Lins and Picton 1995]) registrate in un soggetto sedato o dormiente risultano essere in ampiezza pari a circa la metà rispetto a quelle registrate in stato di veglia (Galambos et al 1981). Meno dipendenti dallo stato di veglia sono invece risposte evocate da stimoli intorno agli 80 Hz.

2.9.2 Variabili dovute alla tipologia di stimolo

La qualità dei potenziali evocati è strettamente correlata alla tipologia di stimolo utilizzata. La profondità della modulazione in ampiezza e frequenza gioca un ruolo fondamentale in questo ambito: per la modulazioni AM e FM con rate di 40 o 80 Hz le ampiezze delle risposte rilevate aumentano con la profondità di modulazione. Per la modulazione AM le risposte sono più evidenti per frequenze portanti molto basse o molto elevate, mentre sono meno visibili per le frequenze portanti centrali ($1500 - 2000\text{Hz}$). In caso di modulazione FM (a 40 o 80 Hz) le ampiezze delle risposte crescono al diminuire della frequenza portante, mentre il ritardo di fase è minore rispetto alla modulazione AM.

Il numero di stimoli può influire sull'affidabilità delle risposte: stimoli presentati singolarmente producono risposte più evidenti degli stessi stimoli presentati in simultanea. Questo fenomeno è causato da meccanismi di interazione nella risposta alle diverse frequenze lungo le vie uditive. Questa degradazione risulta però trascurabile se si confronta con l'efficienza apportata da una stimolazione multipla. Sono state trovate alcune limitazioni nelle acquisizioni multistimolo (John et al(1998)): sono presenti maggiori interazioni tra frequenze portanti presentate a meno di mezza ottava di distanza, le risposte sono difficilmente rilevabili per stimoli di intensità oltre i 75 dB ed infine le risposte sono meno consistenti se presentate con modulanti intorno ai 40 Hz. Le prime due limitazioni sono probabilmente dovute al fatto che vengono attivate regioni parzialmente sovrapposte della membrana basilare, sia perché frequenze del tono troppo ravvicinate stimolano porzioni coincidenti della membrana, sia perché ad intensità elevate vengono attivate regioni adiacenti oltre a quella appartenente alla frequenza dello stimolo [11][17].

2.10 Applicazioni cliniche

Le risposte uditive di stato stazionario trovano una grande varietà di applicazioni in campo clinico o nella ricerca. Il principale vantaggio apportato è la possibilità di eseguire i test in maniera completamente automatica senza il giudizio soggettivo dell'operatore o la collaborazione del paziente.

Questo tipo di esame può essere condotto per testare in maniera oggettiva i benefici ottenuti mediante l'utilizzo di amplificatori dell'udito o protesi acustiche in pazienti con perdita dell'udito. Stroebel et al (2007)[11] hanno condotto degli studi confrontando le soglie uditive con e senza apparecchio acustico ottenute mediante ASSR in soggetti con perdita uditiva neuro-sensoriale da media a profonda. Queste soglie sono state confrontate con quelle ottenute con il test

comportamentale ed hanno mostrato una differenza media di 13 dB (± 13). Questi risultati suggeriscono che le ASSR possono essere utilizzate per testare l'efficacia di un apparecchio acustico in pazienti in cui non è possibile eseguire un test di audiometria tradizionale.

Studi effettuati da Santiago e Rodriguez (2005) confrontano l'accuratezza, nell'identificare la perdita uditiva di bambini, degli esami ABR e ASSR. Si riscontra che i risultati del test ABR su bambini normoudenti risultano migliori di quelli ottenuti con ASSR, mentre si riscontrano ottimi risultati per bambini con danno cerebrale utilizzando i potenziali di stato stazionario. Da questi studi si evince che ABR e ASSR possono essere utilizzati in maniera complementare per ottenere una stima delle soglie uditive.

Le risposte ASSR a 40 Hz sono solitamente assenti in pazienti in stato comatoso o in caso di morte cerebrale. Questo può esser d'aiuto, in base alla presenza o meno di queste risposte, ad esempio in diagnosi eseguite in pazienti durante e dopo uno stato di coma o per determinare e collocare eventuali lesioni cerebrali.

L'esame ASSR può essere inoltre utilizzato per monitorare il livello di anestesia durante un'operazione chirurgica. Normalmente vengono utilizzate tecniche che controllano la reattività muscolare, ma da molti anni si cercano nuovi metodi più specifici ed affidabili per evitare che un soggetto prenda coscienza durante un intervento.

Utilizzare stimoli acustici, monitorando le risposte che essi evocano, sembra un buon metodo per controllare lo stato di coscienza del paziente durante l'anestesia. Mentre i potenziali precoci sono poco influenzati dagli anestetici, i potenziali medio-tardivi sono molto variabili in base allo stato di attenzione e lo stato di veglia del soggetto. In particolare risposte ASSR a 40 Hz sono delle buone candidate per svolgere questo compito. L'assenza di risposte a 40 Hz potrebbe essere un buon indice dello stato di coscienza di un paziente sotto l'effetto dell'anestesia.

2.10.1 Stima della soglia uditiva

Tra le principali applicazioni cliniche dell'esame ASSR troviamo la stima delle soglie uditive di pazienti non collaborativi oppure lo screening neonatale per determinare eventuali perdite uditive. I risultati però sono meno precisi, rispetto all'audiometria classica, e le soglie determinate da ASSR si differenziano da quelle calcolate mediante audiometria classica. Quattro tra i principali metodi per la stima delle soglie delle risposte fisiologiche a partire dalla soglia ASSR sono di seguito elencati:

- **Threshold bracketing** consiste semplicemente nell'esaminare le risposte ad intensità decrescenti, da quella elevata sino quella che non evoca più alcuna risposta. La soglia viene stabilita come la minima intensità alla quale si registra una risposta evocata. Le soglie così ottenute devono essere corrette mediante i fattori correttivi descritti nel Capitolo 1, con differenze che possono raggiungere l'ordine delle decine di dB.
- **Extrapolation.** Con questa tecnica vengono registrate risposte ad intensità sopra soglia, successivamente vengono stimate le soglie grazie all'uso di dati normativi che mettono

in relazione le ampiezze delle risposte ottenute con la distanza dalla soglia uditiva. Per utilizzare questo approccio è necessario utilizzare dati consistenti e provenienti da studi effettuati su popolazioni di soggetti numerose. Inoltre queste relazioni, sicuramente non lineari, potrebbero subire grosse variazioni tra diverse tipologie di soggetti (ad esempio anziani e bambini, soggetti normoudenti e soggetti con perdita uditiva). Si può certamente utilizzare questo approccio per velocizzare la ricerca della soglia uditiva, evitando di eseguire test per intensità troppo lontane dalla soglia reale del paziente.

- **Intensity sweep.** In questo caso si registrano risposte in un intorno della soglia del paziente (sopra e sotto la soglia), ciò permette di ottenere misure dell'ampiezza in funzione dell'intensità dello stimolo. Grazie a questa funzione può essere stimata, attraverso un modello, la soglia uditiva.
- **Regression line.** Con quest'ultimo metodo vengono registrate diverse misure sopra la soglia, viene calcolata la retta di regressione relativa a questi dati (nelle ordinate l'ampiezza e nelle ascisse l'intensità) e la stima della soglia corrisponde all'intercetta x , intensità dello stimolo relativo ad una risposta con ampiezza nulla.

Study	Subjects ^a	Stimuli ^b	Analysis ^c	Physiologic-behavioral thresholds (dB)			
				500	1000	2000	4000
Aoyagi et al (1994c)	20 N	AM	P	34±15	29±14	30±15	9±14
Rance et al (1995)	60 M	MM	P	20±7	13±6	16±5	10±4
Lins et al (1996)	15 N	AM	F	14±11	12±11	11±8	13±11
Picton et al (1998)	10 N	AMF	F	21±9	26±13	18±13	20±10
	35 A	AMF	F	17±8	13±7	13±7	16±9
Rance et al (1998)	108 H	MM	P	6±7	4±6	3±6	6±7
Aoyagi et al (1999)	125 HC	AM	P	15±15	4±13	9±16	2±14
Herdman and Stapells (2001)	10 N	AM	F	14±10	8±7	8±9	15±9
Perez-Abalo et al (2001)	40 N	AM	F	12±11	13±9	10±10	13±10
	43 HC	AM	F	13±15	7±15	5±15	5±16
Dimitrijevic et al (2002)	45 M	MM	F	14±11	5±9	5±9	9±10
Herdman and Stapells (2003)	29 H	AM	F	14±13	8±9	10±10	3±10
Rance and Briggs (2002)	184 HC	MM	P	6±9	6±7	4±8	3±11

Figura 2.13: Stima della soglia uditiva attraverso le risposte a 80 Hz ASSR.

Soggetti: N, normali; H, con alterazioni dell'udito; M, misto di normoudenti e con alterazioni uditive. C, bambini; HC bambini con alterazioni uditive; A, con supporti acustici.

Stimoli: AM, modulato in ampiezza; AMF, modulato in ampiezza presentato a campo libero; MM, modulazione mista.

Analisi: P, coerenza di fase; F, F-test. Studi con P usano stimoli singoli e studi che utilizzano F si servono di stimoli multipli.

Una volta trovata la soglia fisiologica è necessario rapportarla alla reale soglia uditiva, solitamente la prima è superiore rispetto a quella comportamentale. Ciò può essere dovuto al fatto che risposte evocate vicino alla soglia non mantengono esattamente la stessa conformazione nel tempo, e son difficili da individuare dopo aver applicato tecniche di averaging per la riduzione del rumore. Un altro motivo è legato al fatto che la risposta evocata mediante uno stimolo di

intensità vicino alla soglia uditiva del paziente è tipicamente caratterizzato da un basso valore di SNR. Un esempio di differenze tra soglie fisiologiche e comportamentali viene mostrato in Figura . I dati sono relativi a stimoli presentati a 80 Hz e determinati dai diversi studi mediante differenti modalità di rilevazione.

Capitolo 3

Analisi e confronto fra dispositivi

In questa sezione vengono analizzate le caratteristiche principali di alcuni strumenti in commercio ad uso clinico o di ricerca. In particolare si è esaminato il dispositivo per potenziali evocati Smart-EP di Intelligent Hearing Systems con il quale sono state effettuate anche delle acquisizioni ASSR. Informazioni riguardanti altri strumenti presi in considerazione sono state ricavate dai manuali dei dispositivi o dalla letteratura in particolare da articoli di riviste scientifiche in cui vengono confrontate le diverse modalità di esecuzione dell'esame e gli esiti ottenuti. I dispositivi confrontati sono:

- SMART-EP, Intelligent Hearing Systems
- MASTER (Multiple Auditory STEady-state Responses), sviluppato in ambito di ricerca da John e Picton (2000) alla University of Toronto, Rotman Research Institute [13] [6].
- GSI AUDERA, creazione di Grason-Stadler. L'apparecchiatura fornita da ERA Systems Ltd. si basa su ricerche effettuate alla University of Melbourne (Department of Otolaryngology), ed è stato un prototipo per il dispositivo AUDERA.[13]
- NEURO-AUDIO, Neurosoft (Russia)

Le caratteristiche e le principali differenze tra i dispositivi vengono presentate suddivise per tipologia di acquisizione, metodi e stimoli utilizzati, analisi delle risposte e presentazione dei risultati.

3.1 Acquisizione e protocolli

Il sistema MASTER di Picton e John colleziona dati (conversione AD pari a 1000 o 1250 Hz) raggruppati in epoche da 1024 punti ciascuna, successivamente affiancate a formare una sweep da 16.38 secondi. Il limite della rilezione dei disturbi viene fissato tra 15 e $20\mu V$ in modo che una percentuale di circa il 5/10% delle epoche venga eliminata. Le sweep vengono mediate nel dominio del tempo e i risultati vengono sottoposti all'analisi di Fourier.

Il dispositivo IHS (conversione AD pari a 1000 Hz) acquisisce dati della stessa taglia, 1.024 s, ma a differenza del sistema MASTER questi non vengono uniti a formare un'unica sweep di maggior durata, al contrario vengono sottoposti direttamente ad averaging. Le epoche vengono mediate in due diversi Buffer: nel primo buffer vengono mediate le epoche dispari e nel secondo le epoche pari.

Il livello di reiezione del disturbo per IHS e per Interacoustic può essere selezionato da 0 a 100 μV , quello consigliato è pari a 30 μV .

Nel sistema Audera prima di ogni acquisizione è necessario scegliere tra due predefiniti protocolli: il primo da utilizzare per soggetti con meno di 10 anni dormienti, in questo caso vengono utilizzate alte frequenze di modulazione e soglie per i criteri di stop sul rumore molto basse; l'utilizzo del secondo protocollo viene invece consigliato per pazienti di età maggiore ai 10 anni in stato di veglia, l'esame in questo caso è caratterizzato da basse frequenze modulanti e soglie del rumore residuo più elevate per fermare il test.

3.2 Metodi e test statistici

Una tra le procedure utilizzate dal dispositivo MASTER consiste nell'acquisire sweep a gruppi di 8, della durata di circa 2.2 minuti, dopo ogni 8 sweep viene controllata la significatività del test, se il test ha esito positivo allora si ferma l'esame altrimenti si procede con la registrazione di altri 8 tracciati. Il massimo numero consentito risulta essere 48 sweep (circa 15 minuti), dopodiché si stabilisce che nessuna risposta è stata rilevata; nel caso di elevate intensità dello stimolo viene ridotto il numero massimo di tracciati consentiti, 32 per 90 dB SPL e 16 per 100 dB SPL.

Sostanziali differenze tra i dispositivi si evidenziano nella tipologia di indagini statistiche effettuate. Nel dispositivo di Picton e John viene utilizzato l'indice statistico *F-ratio* che secondo la statistica di Fisher stabilisce la significatività del test (risposta con esito positivo devono soddisfare una significatività < 0.05), il calcolo dell'*F-ratio* viene effettuato tenendo conto del valore in corrispondenza delle frequenze di modulazione e dei 120 bin adiacenti a ciascuna di esse.

Con lo strumento di Grason-Stadler, invece, si ritiene che un potenziale evocato venga rilevato se la fase delle risposte ha una coerenza adeguata, viene in questo caso calcolato l'indice di coerenza di fase che deve soddisfare una significatività minore dello 0.01. Anche Neurosoft implementa un test basato sulla fase con una significatività calcolata con il Rayleigh test che deve essere inferiore allo 0.03.

Con Smart-EP, di default, si attesta la presenza del potenziale analizzando l'ampiezza del picco alle frequenze in rapporto ai 5 bin adiacenti (MASTER tiene conto di 120 bin) con p-value inferiore allo 0.05. Al termine del test è però possibile analizzare i risultati incorporando informazioni provenienti dalla fase o dalle frequenze armoniche successive alla frequenza fondamentale. Per ottenere un tracciato privo di rumore sul quale effettuare le analisi appena illustrate, vengono

sommati i due buffer di acquisizione entro i quali sono stati mediati i dati, in questo modo si ottiene una stima del segnale utile, sottraendo i due buffer viene prodotta una stima del rumore, tutto ciò se si ipotizza la stazionarietà del potenziale evocato.

Per la maggior parte della strumentazione considerata le acquisizioni e quindi gli stimoli si arrestano non appena la significatività del test statistico prescelto raggiunge un limite prefissato, oppure, in caso di assenza del potenziale sulla base del rumore residuo o sul massimo numero di sweep consentite. Il dispositivo di Intelligent Hearing Systems procede in maniera analoga in assenza di risposte, con la possibilità di fissare soglie personalizzate per rumore e numero massimo di sweep acquisibili, il criterio di arresto del rumore però si basa sul rumore residuo nel dominio del tempo piuttosto che nel dominio della frequenza. I criteri di rilevazione delle risposte implementate da IHS si rivelano più conservativi e comprendono i seguenti criteri di accettazione:

1. Ampiezza spettro segnale $> 0.0125 \mu V$
2. SNR $> 6.13 \text{ dB}$
3. Ampiezza rumore $< 0.05 \mu V$
4. SNR "Side bin" $> 6.13 \text{ dB}$

Il primo controllo stabilisce un limite inferiore per l'ampiezza dello spettro alla frequenza di modulazione, il secondo confronta l'ampiezza del segnale alla frequenza di stimolo con l'ampiezza del rumore alla stessa frequenza. Il terzo criterio effettua un controllo sul rumore residuo nello spettro, mentre il quarto calcola l'SNR come rapporto tra l'ampiezza del segnale nello spettro e il rumore nei 10 bin adiacenti alla frequenza di modulazione. Altri strumenti come ECLIPSE, Interacoustic (Danimarca) o CHART-EP200, Otometrics ICS(Danimarca) non sono stati inclusi nelle analisi poiché con questi dispositivi è possibile impostare una grande quantità di parametri di acquisizione, tipologie di stimoli, criteri di stop per cui non rientrano in determinate categorie accomunate dalle stesse caratteristiche come nel caso degli strumenti analizzati.

3.3 Presentazione dei risultati

Il modo in cui vengono presentati i risultati, come anche l'interfaccia utente sono temi non trattati in dettaglio in questa tesi, nonostante essi siano di primaria importanza per una corretta interpretazione dei risultati e l'esecuzione dell'esame ASSR da parte dell'utente finale. Un'interfaccia classica che riporta i risultati parziali di un esame in corso è quella che compare in figura 3.1 relativa allo strumento Neuro-audio di Neurosoft. Vengono presentati gli audiogrammi in fase di completamento per entrambe le orecchie, in basso a sinistra viene presentato un plot polare rappresentante le risposte, in corrispondenza della MF, secondo la loro ampiezza (raggio del vettore) e la loro fase (angolo che il vettore forma con l'asse a 0 rad), in basso a

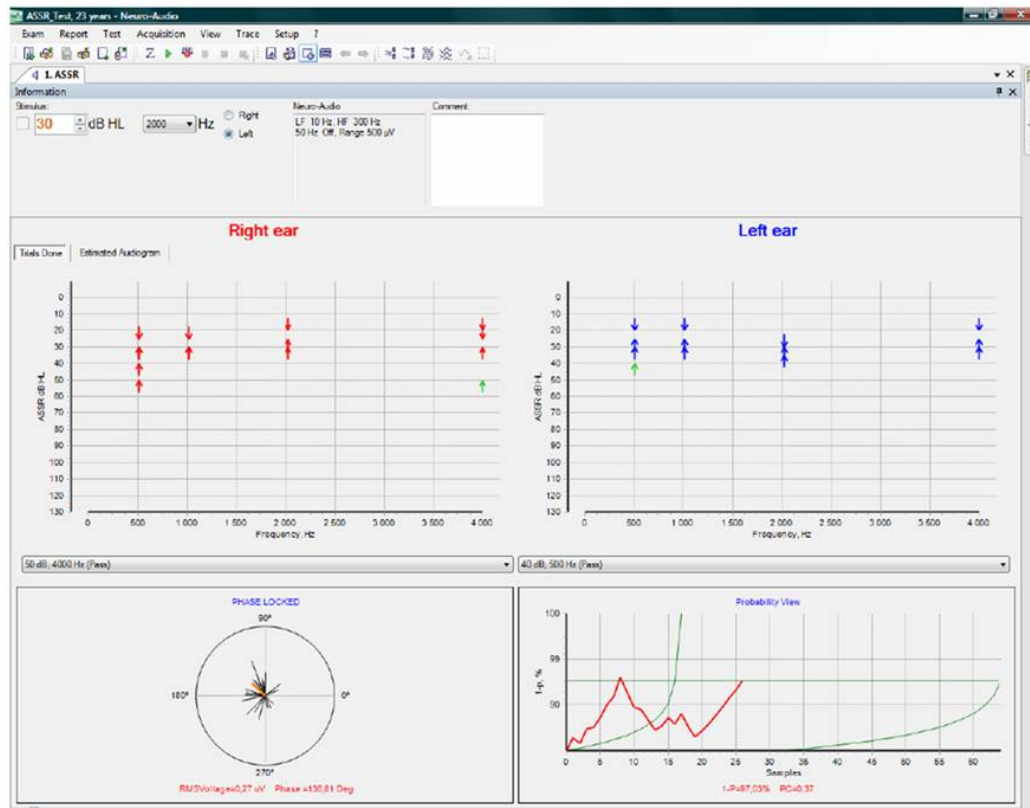


Figura 3.1: Interfaccia del software Neuro-Audio di Neurosoft.

destra è rappresentato l'andamento della significatività della risposta alla frequenza che si sta indagando. L'ultimo plot serve per comprendere lo stato di rilevazione di una risposta: la curva deve raggiungere la soglia pari a $(1 - p - value)\%$ per colorarsi di colore verde, indice che il test in corso ha dato esito positivo, mentre rimane di colore rosso se oscilla al di sotto di tale soglia. L'andamento dell'esito del test non è invece presente nell'interfaccia del dispositivo Smart-EP, dove però viene presentato, per tutta la durata dell'esame, l'andamento del rumore residuo nel dominio del tempo. Questo valore viene calcolato dopo ogni gruppo composto da 20 sweep (20 di default, con possibilità di far gruppi più numerosi da 20 a 100 sweep). In Figura 3.2 si può vedere un esempio di interfaccia di questo strumento, sullo sfondo compaiono i tracciati nel dominio del tempo ottenuti dopo la media delle sweep. L'audiogramma finale si ottiene aprendo un'ulteriore finestra che mostra i risultati della soglia fisiologica ASSR ottenuti. Le analisi delle risposte vengono riportate in una finestra di analisi che comprende il plot polare con le risposte rilevate evidenziate, un plot dello spettro con i picchi relativi agli stimoli messi in evidenza e i risultati ed i relativi valori ottenuti per i diversi criteri di stop (Figura 3.3).

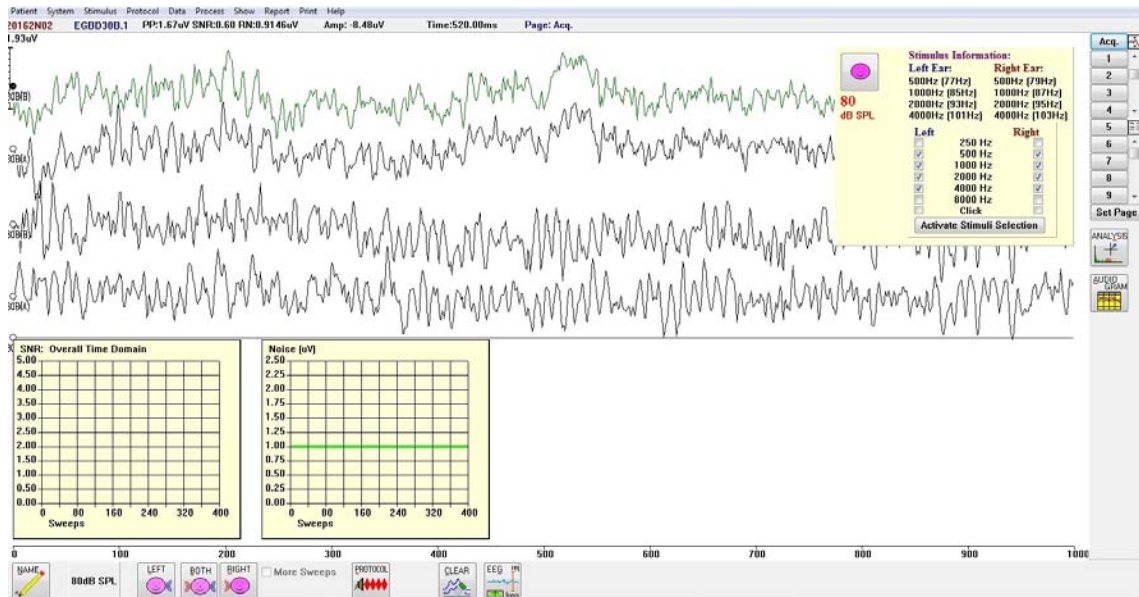


Figura 3.2: .

]Interfaccia software Smart-EP (Intelligent Hearing System), schermata di acquisizione.

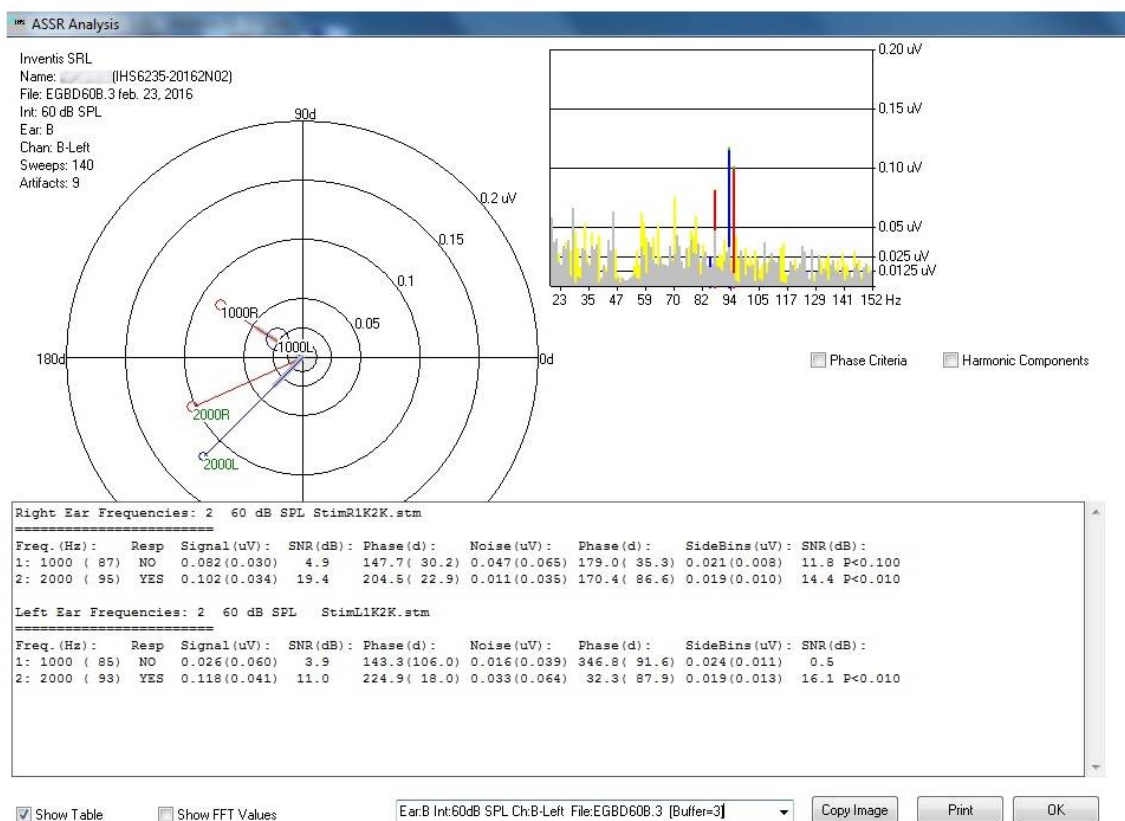


Figura 3.3: .

]Interfaccia software Smart-EP (Intelligent Hearing System), schermata di analisi. Esame ASSR con presentazione di stimoli alle frequenze pari a 1kHz e 2kHz per ciascun orecchio.

Capitolo 4

Creazione di risposte ASSR simulate

4.1 Introduzione

Dopo la fase di studio dello stato dell'arte delle ASSR in letteratura, si è passati alla successiva fase di implementazione di un algoritmo per la rilevazione dei potenziali evocati di stato stazionario. Ai fini dell'implementazione si è ricorsi alla creazione di un simulatore a causa della difficoltà di reperire dati ottenuti da acquisizioni reali.

Il modello del simulatore che verrà descritto nel dettaglio in questo capitolo, è stato implementato mediante linguaggio di programmazione Matlab. Raccolte le informazioni e assimilati tutti i concetti riguardanti i potenziali evocati di stato stazionario, è stato svolto un lavoro di implementazione di un codice che avesse lo scopo di rilevare risposte ASSR a partire da un tracciato EEG generico. La sezione implementativa non comprende dunque la realizzazione degli stimoli né l'implementazione di codici a basso livello per l'elettronica di acquisizione.

Le problematiche iniziali riscontrate riguardavano essenzialmente l'assenza di dati provenienti da pazienti reali sui quali sia effettuare un'analisi preventiva, utile per la realizzazione dell'algoritmo, sia testare il codice creato per valutarne le performance. Il passo iniziale effettuato è stato quello di creare un simulatore utilizzato come supporto banco di prova sul quale testare il codice Matlab man mano che veniva realizzato. Contemporaneamente è stato progettato il software vero e proprio designato per l'analisi del tracciato EEG mandato come input al sistema.

4.2 Simulatore di risposte ASSR

In assenza di dati reali è stato necessario implementare un simulatore di risposte ASSR in grado di replicare i segnali di risposte tipicamente misurate durante l'esame, sottoponendo il paziente agli stimoli descritti nel capitolo precedente. La simulazione di una risposta ASSR richiede di prendere in considerazione due contributi:

- il potenziale evocato vero e proprio generato in risposta allo stimolo sonoro

- L'attività elettrica di fondo (EEG) in cui è immerso il potenziale evocato di interesse.

Il contributo legato al potenziale evocato vero e proprio può avere forme e ampiezze differenti a seconda dello specifico segnale di stimolo utilizzato.

Se si ipotizza di presentare uno stimolo continuo modulato, la forma d'onda del potenziale d'azione si avvicinerà molto a quella di una sinusoide con frequenza pari a quella di modulazione e ampiezza dell'ordine di poche unità o frazioni di μV . Se, invece, lo stimolo corrisponde ad uno stimolo di tipo transiente presentato a frequenza elevata, allora la risposta sarà comunque periodica ma avrà una forma diversa da quella di una sinusoide [1]. Un altro fattore da tener presente in fase di simulazione è la latenza del potenziale evocato: oltre al potenziale evocato, infatti, si manifesta con un ritardo di fase rispetto alla presentazione dello stimolo e che dipende dalla frequenza e dall'intensità del tono di stimolazione [17].

Anche la fase di simulazione del contributo legato all'EEG di fondo necessita di particolare attenzione: la presenza di rumore di fondo è infatti uno degli aspetti più critici nella rilevazione delle risposte ASSR. Il tracciato EEG di un soggetto normale, in stato di veglia, in posizione distesa e rilassata (tipica condizione del test durante un esame ASSR, è caratterizzata da ampiezze comprese tra i 10 e 20 μV . L'ampiezza dello spettro ha un andamento pseudo-esponenziale decrescente, dove l'energia maggiore si concentra alle basse frequenze: in base alle condizioni del paziente, è possibile misurare un incremento di energia intorno ai 10 Hz che corrisponde al ritmo *alpha* (ritmo basale dell'elettroencefalogramma che compare in un soggetto in stato di veglia ma completamente rilassato).

Nei prossimi paragrafi vengono presentati i diversi tipi di simulatori implementati e le relative caratteristiche.

4.3 Simulatore basato su pink noise e segnale sinusoidale

Nell'implementazione del primo simulatore il potenziale evocato è stato approssimato con una sinusoide alla frequenza pari alla frequenza di modulazione e con ampiezza e fase iniziale prefissate (ad esempio frequenza e ampiezza e fase rispettivamente di 40 Hz, 120 nV e $\pi/2$ rad). Il rumore di fondo è invece stato approssimato utilizzando rumore rosa con ampiezza confrontabile con quella di un tracciato EEG reale. Lo spettro di un tracciato EEG ha infatti caratteristiche simili a quello del rumore rosa (*Pink Noise*) la cui energia decresce esponenzialmente all'aumentare della frequenza. In figura 4.1 si può vedere il segnale ottenuto come somma di pink noise e di una sinusoide alla frequenza di modulazione rappresentato nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza. Nonostante le semplificazioni messe in atto, non risulta comunque semplice estrarre il potenziale evocato del segnale simulato: soltanto dopo una media di 15 sweep, di lunghezza pari a 1.024 secondi, il picco corrispondente alla frequenza di modulazione riesce ad essere ben distinguibile rispetto al rumore di fondo. (Figura 4.3). Questo simulatore è stato scartato dopo una prima analisi poiché troppo semplicistico e approssimato

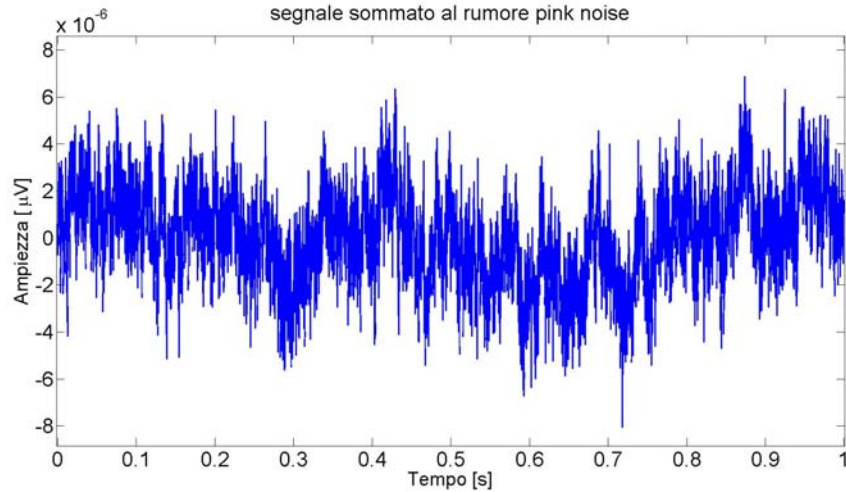


Figura 4.1: Simulazione di risposta ASSR utilizzando rumore rosa sommato ad una sinusoide alla frequenza di 40 Hz, frequenza di campionamento di 10 kHz, ampiezza sinusoide di 120 nV. E' raffigurato il segnale nel dominio del tempo.

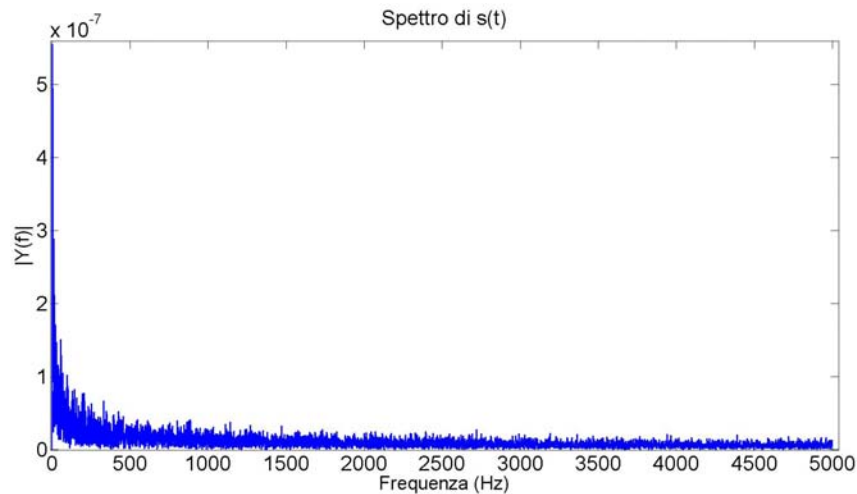


Figura 4.2: Viene rappresentato lo spettro del segnale descritto in Figura 4.1.

nel simulare sia la risposta evocata sia l'EEG di fondo. Nonostante sia comunque problematico estrarre informazioni utili da questo segnale semplificato, è stato considerato tuttavia troppo approssimativo e lontano da una risposta evocata vera sia dal punto di vista del segnale, sinusoide pura, sia per quanto riguarda il rumore di fondo; il modello del pink noise non approssima a dovere un segnale elettroencefalografico. Questo simulatore è stato scartato dopo un primo stadio di scrittura del codice.

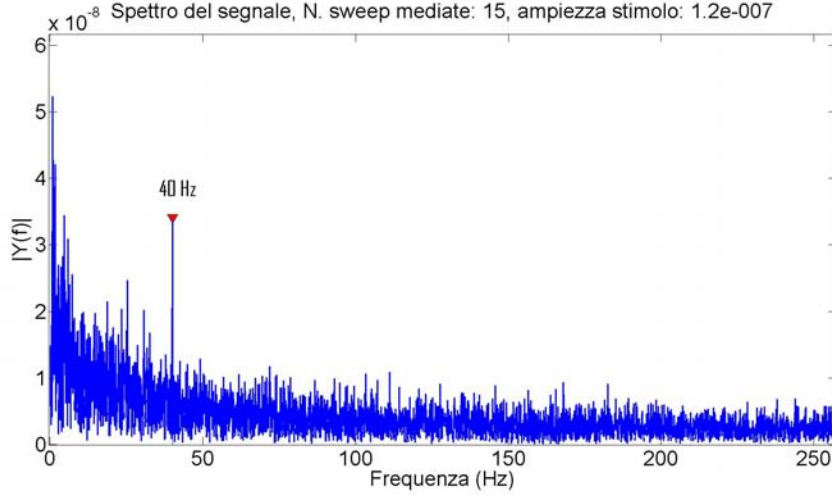


Figura 4.3: Spettro del segnale ottenuto dopo la media di 15 sweep di lunghezza pari a 1.024 secondi, a partire dalla simulazione della risposta ASSR utilizzando rumore rosa sommato ad una sinusoide alla frequenza di 40 Hz, frequenza di campionamento di 10 kHz, ampiezza sinusoide di 120 nV.

4.4 Simulatore di basato su modello AR e sistema I/O impulsivo

Per simulare in modo maggiormente realistico sia il potenziale evocato che l'EEG di fondo è stato implementato un secondo simulatore. In particolare è stato utilizzato un modello auto-regressivo (AR) per la simulazione dell'EEG di fondo. Per l'elaborazione di segnali biologici spesso si ricorre ai modelli ARMA, modelli a tempo discreto, lineari e tempo invarianti. In particolare i modelli AR, la cui uscita dipende da n istanti precedenti, vengono descritti da equazioni alle differenze lineari:

$$y_n = - \sum_{k=1}^p a_k y_{n-k} + b_o u_n$$

con y_n uscita del modello all'istante n -esimo, u_n ingresso di rumore bianco ed infine a e b vettori dei coefficienti da stimare. Essi sono stati scelti nell'elaborazione del segnale EEG per la loro semplicità nell'identificazione del modello e per la presenza di molti algoritmi (metodo di *Yule-Walker*) utili alla stima dei coefficienti dell'equazione. Per l'identificazione dei modelli MA invece, caratterizzati dall'assenza di legami tra le uscite all'istante n e gli istanti precedenti, durante la minimizzazione della funzione costo per la stima dei parametri, è necessario risolvere equazioni differenziali non lineari, al contrario, nei modelli AR sono presenti solo equazioni lineari facilmente risolvibili.

Per identificare l'ordine appropriato per il modello AR ci si è serviti di alcuni indici e criteri:

- L'indice di ordine ottimo (pari a 2) ricavato dall'errore di predizione J_{min}

- Gli indici FPE (Final Prediction Error) e AIC (Criterio d'informazione di Akaike), entrambi pari a 41, essi valutano la bontà del modello tenendo conto sia della bontà del fit che della complessità del modello
- Il test di Anderson, test di ipotesi che verifica la bianchezza (correlazione) dei residui stabilendo se son stati generati o meno da una variabile casuale.

Dapprima si è valutato l'ordine ottimo $J = 2$ controllando che per questo ordine venisse verificata la bianchezza dei residui: il test di Anderson per l'ordine 2 non dà esito positivo e per questo motivo è stato scartato. Gli ordini calcolati secondo AIC e FPE erano troppo elevati, entrambi pari a 41, per la creazione del modello. Si è ricorsi dunque ad un'ispezione visiva: tra gli ordini più ragionevoli da scegliere a cui corrispondeva un miglioramento, ovvero una differenza rilevante tra valore di un indice ed il successivo, risultava essere l'ordine 9.

L'equazione del modello AR di ordine 9 per il rumore EEG è la seguente:

$$y_n = y_{n-1}1.3662 - y_{n-2}0.36839 - y_{n-3}0.0083568 + y_{n-4}0.0053406 - y_{n-5}0.0042055 + \\ + y_{n-6}0.038746 - y_{n-7}0.062859 - y_{n-8}0.045407 + y_{n-9}0.068517 + x_n$$

Una volta identificato l'ordine del modello, i parametri e la deviazione standard del segnale sono stati stimati mediante la funzione Matlab *ar.me* a partire da un tracciato EEG reale. In particolare si è fatto uso del tracciato EEG di un soggetto in stato di veglia non sottoposto ad alcuno stimolo. Il segnale, campionato a 512 Hz, era stato precedentemente filtrato attenuando le componenti del rumore di rete che si presenta intorno ai 50 Hz. Una volta stimati i parametri del modello AR, per ottenere le diverse realizzazioni del segnale è bastato inserire in ingresso al sistema del rumore bianco con la deviazione standard stimata a partire dall'EEG reale. L'uscita del modello è stata ottenuta mediante la funzione Matlab *filter.m*. Ogni esecuzione della funzione produce una diversa realizzazione del rumore di fondo.

Per la simulazione del potenziale evocato si è cercato invece di riprodurre un segnale che rappresenti una risposta evocata periodica ma non perfettamente sinusoidale. Si è fatto ricorso ad un sistema, la cui risposta impulsiva è costituita da 3 gaussiane al cui ingresso è stato posto un treno di impulsi con periodo pari a $1/FM$, dove FM è la frequenza di modulazione. Per ottenere l'uscita del sistema considerato è stata eseguita la convoluzione tra la risposta impulsiva e il treno di impulsi in ingresso. In figura 4.4 viene raffigurata la risposta impulsiva, costituita da due picchi positivi ed uno negativo, l'uscita del sistema, e in basso, l'uscita del sistema sommata al rumore di fondo simulato con il modello AR. Anche in questo caso il simulatore è stato scartato, in primo luogo a causa dell'"artificiosità" del segnale ottenuto per simulare il potenziale evocato: la risposta risultante rimane invariata e regolare per tutto l'arco dell'acquisizione, evento inverosimile per un potenziale evocato, inoltre la risposta ottenuta con il sistema impulsivo creato non rispecchia la complessità e variabilità di un segnale ASSR. In secondo luogo l'osservazione dell'uscita del sistema ha evidenziato come il segnale ottenuto sembri il risultato di una somma

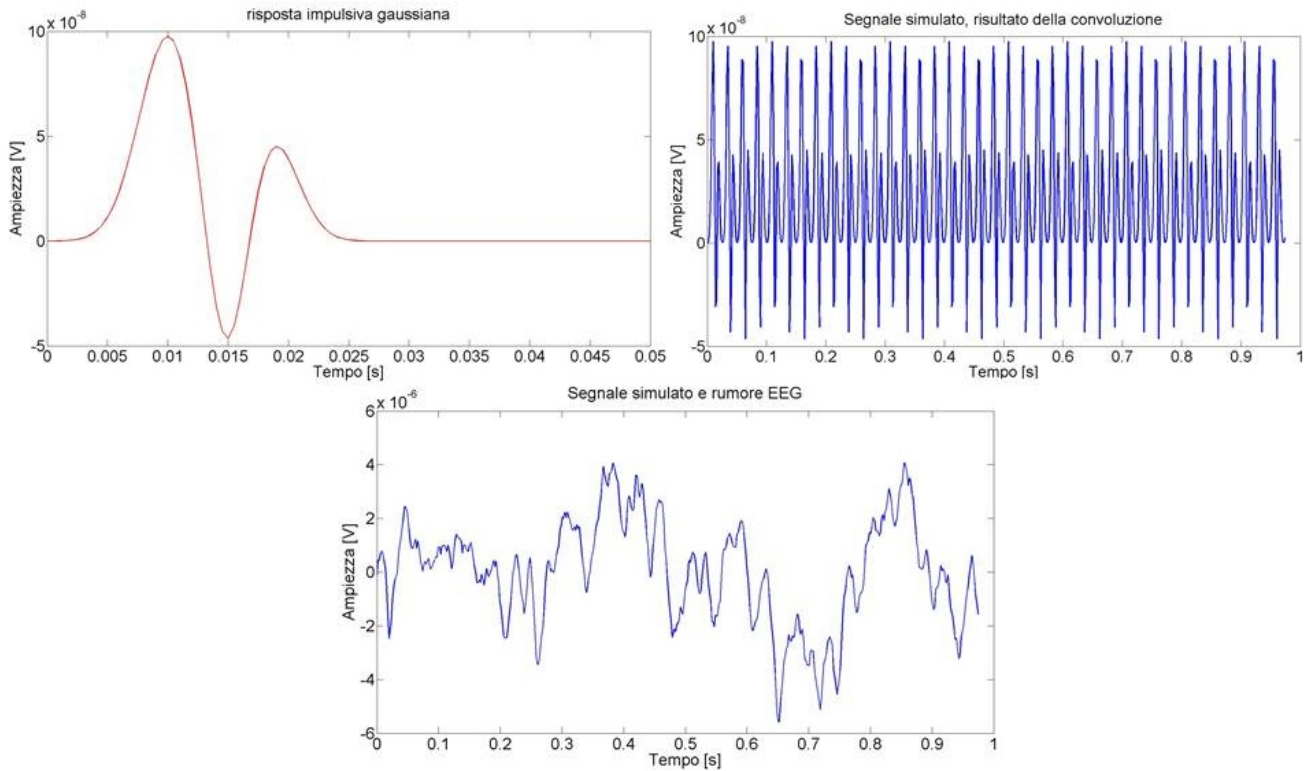


Figura 4.4: Simulazione con sistema I/O e modello AR. In alto a sinistra risposta impulsiva $g(t)$; a destra uscita del sistema con risposta impulsiva $g(t)$ con ingresso impulsi con frequenza pari a 40 Hz; in basso uscita modello AR del rumore EEG.

di potenziali transienti piuttosto che un'onda sincronizzata con lo stimolo, cioè sotto l'effetto di una condizione di risonanza. Come precedentemente descritto nel Capitolo 2, le risposte ASSR sono frutto di entrambi questi fattori, una somma di più generatori neuronali e una sincronizzazione dell'EEG con la frequenza di modulazione dello stimolo: utilizzando questo simulatore non sarebbe possibile riprodurre il meccanismo che provoca la risonanza del sistema. L'utilizzo del modello AR parametrizzato mediante EEG reale, per ricreare il rumore di fondo ha consentito di ottenere una simulazione di EEG sufficientemente realistica ed è stato quindi considerato valido come metodo di simulazione.

4.5 Simulatore basato su modello AR e sinusoide con fase e ampiezza variabili

L'ultimo simulatore implementato è quello che verrà poi effettivamente utilizzato per la simulazione delle risposte ASSR. Per quanto riguarda la simulazione dell'EEG di fondo è stato utilizzato, come descritto nel paragrafo precedente, un modello AR parametrizzato mediante EEG reale.

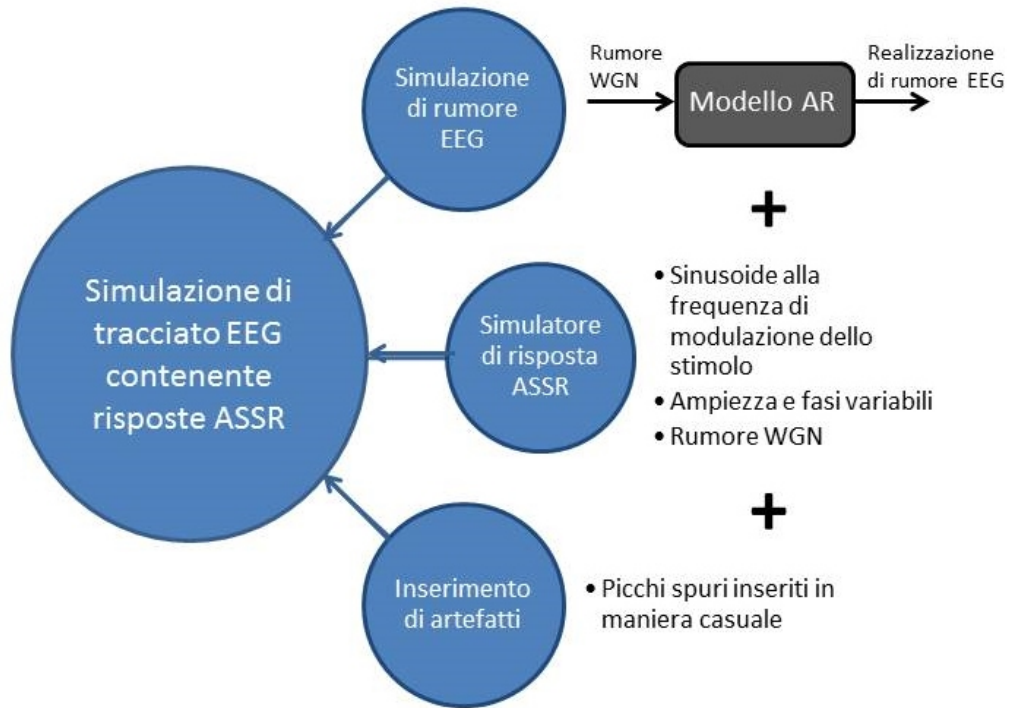


Figura 4.5: Diagramma delle componenti che costituiscono il simulatore.

Per quanto riguarda invece la simulazione del PE si è partiti da una sinusoide alla frequenza di modulazione dello stimolo. Successivamente sono state apportate alcune modifiche ai parametri della sinusoide. Ad ogni ciclo successivo di simulazione l'ampiezza e la fase iniziale variano in maniera casuale entro limiti stabiliti: l'ampiezza viene fatta variare nell'intervallo $[a - \frac{1}{5}a, a + \frac{1}{5}a]$ dove a è l'ampiezza media del segnale e la fase viene fatta variare nell'intervallo $[\phi - \frac{3}{5}\phi, \phi + \frac{3}{5}\phi]$ dove ϕ è la fase media. La variabilità introdotta fa sì che il segnale ottenuto approssimi meglio il segnale reale rispetto a quello ottenuto con i simulatori precedentemente illustrati. In una situazione reale, infatti, i potenziali evocati non sono perfettamente stazionari ma possono variare nel tempo, ciò è dovuto a diversi fattori tra i quali sono presenti condizioni di adattamento, interazioni con movimenti del corpo o passaggio da uno stato di rilassamento/sedazione ad uno di veglia. Per incrementare la variabilità all'interno dei singoli tracciati di simulazione, invece, sono stati sommati alla sinusoide ottenuta dei campioni di rumore gaussiano bianco: è stato possibile aumentare la variabilità delle ampiezze del segnale tra un periodo e l'altro all'interno della stessa epoca.

Come già osservato, nello spettro di risposte a stimoli di tipo *steady-state* compaiono, oltre al picco di energia alla frequenza fondamentale (MF), anche le componenti alle frequenze armoniche, in particolare quando un ASSR viene registrata ad alti rate di stimolo e a basse intensità (sotto i

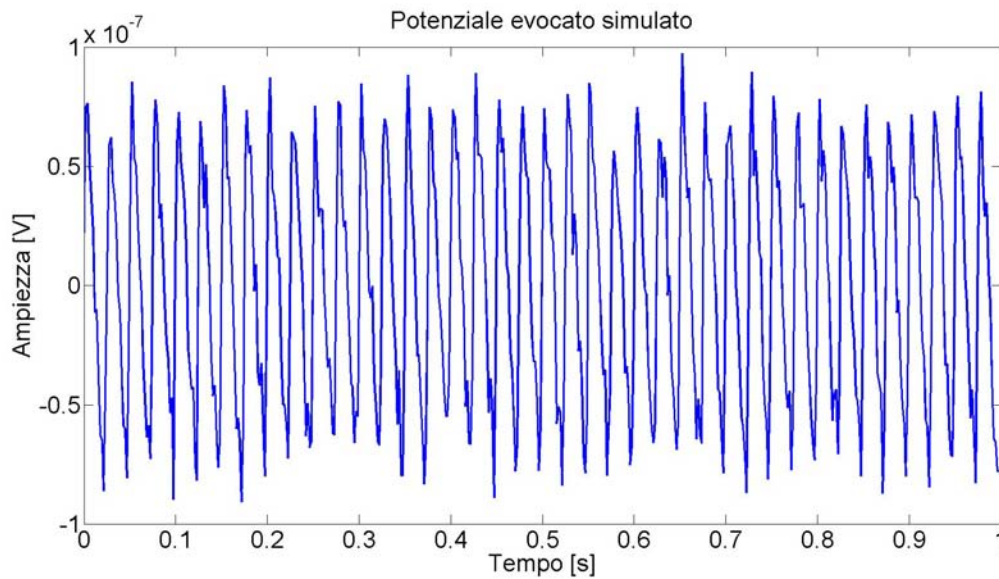


Figura 4.6: Simulazione senoide e armoniche. Segnale sinusoidale sommato a tre sinusoidi alle frequenze armoniche con aggiunta di rumore gaussiano bianco.

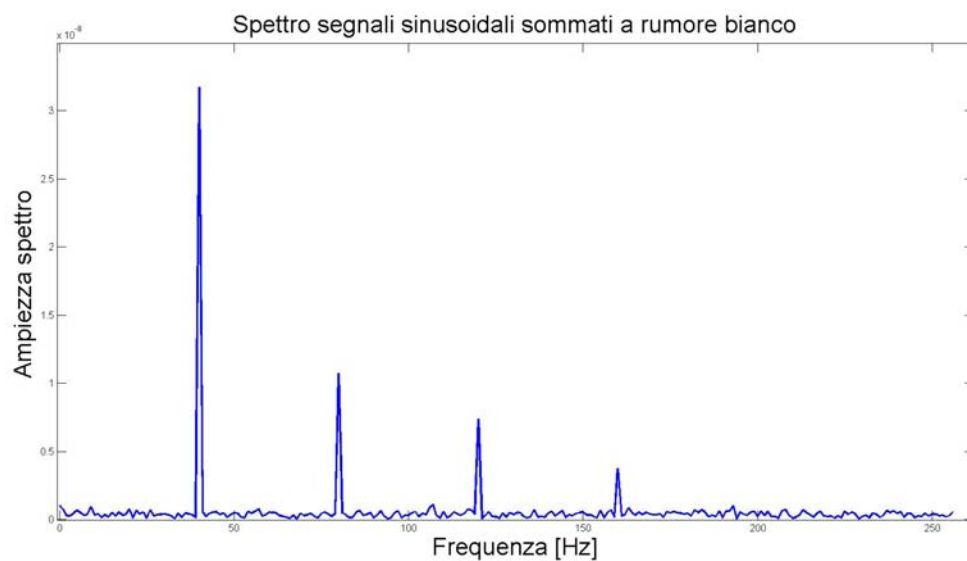


Figura 4.7: Viene rappresentato lo spettro del segnale in figura 4.6.

20 dB nHL). Per simulare la presenza di armoniche con energia via via decrescente all'aumentare della frequenza, sono state sommate alla senoide di partenza tre sinusoidi rispettivamente al doppio, al triplo e al quadruplo della frequenza della senoide principale. Le componenti aggiunte sono state costruite con gli stessi criteri della senoide alla frequenza fondamentale, a meno della loro frequenza caratteristica e della loro ampiezza. Ci si aspetta infatti che, con l'aumentare della frequenza armonica, l'energia sia sempre più debole fino a scomparire del tutto:

4.5. SIMULATORE BASATO SU MODELLO AR E SINUSOIDE CON FASE E AMPIEZZA VARIABILI

le ampiezze delle armoniche, nel dominio del tempo, son state imposte a valori sempre più piccoli corrispondenti a frazioni via via minori dell'ampiezza della sinusoide di partenza. Il segnale risultante e il relativo spettro son mostrati in figura 4.6 si nota il segnale pseudo-sinusoidale che mantiene la sua periodicità mentre l'ampiezza varia in un range adeguato. In Figura 4.7 viene rappresentato lo spettro che mostra la presenza delle componenti armoniche contenenti minore energia man mano che ci si allontana dalla frequenza fondamentale.

Il risultato della somma dell'uscita del modello AR e del segnale sinusoidale è presentato in Figura 4.8. Fin'ora sono stati illustrati simulatori con la funzione di emulare una singola risposta

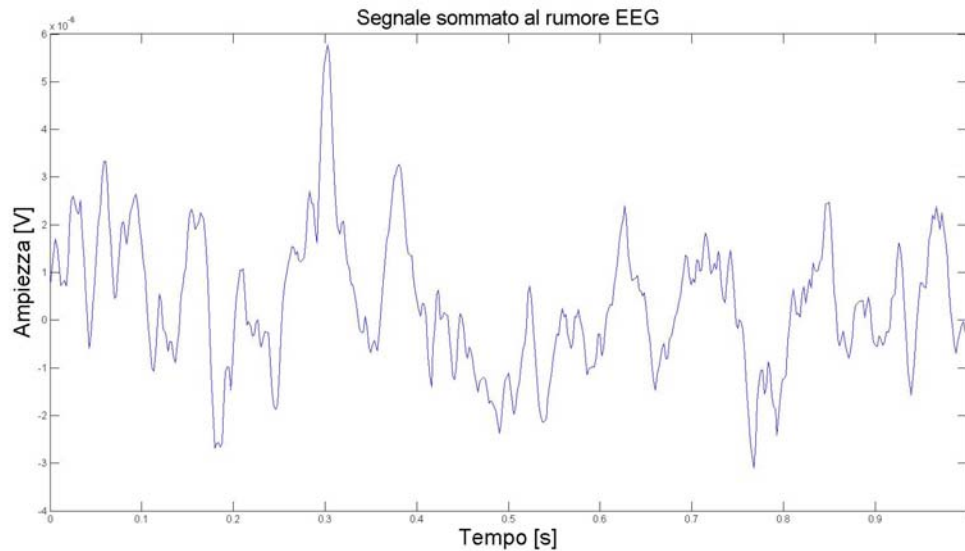


Figura 4.8: Simulazione della risposta evocata ASSR che utilizza sinusoidi alla frequenza fondamentale e alle frequenze armoniche con aggiunta di rumore EEG come uscita del modello AR.

evocata, nel caso si voglia ottenere un numero maggiore di potenziali simulati è sufficiente sommare lo stesso numero di sinusoidi, pari al numero di stimoli, con le stesse caratteristiche viste in precedenza. Sono stati inoltre inseriti in maniera casuale dei picchi ad intensità elevata, intorno ai 60 nV, per simulare la presenza di artefatti dovuti a movimenti del soggetto o altri fenomeni di disturbo durante l'esame ASSR.

Capitolo 5

Algoritmi di ricerca delle risposte ASSR

In questo capitolo vengono presentati gli algoritmi che sono stati implementati per la rilevazione di risposte ASSR a partire da un segnale simulato. Come descritto nel capitolo precedente il simulatore utilizzato per generare il segnale consiste di un modello AR per la simulazione di EEG di fondo e di un asenale sinusoidale con fase e ampiezza variabili per la simulazione del potenziale evocato.

Gli algoritmi implementati sono suddivisi in due categorie principali:

- Algoritmi per la rilevazione di risposte ASSR a singolo stimolo
- Algoritmi per la rilevazione di risposte ASSR multistimolo

Ciascuna implementazione si articola in tre fasi principali:

1. Acquisizione, generazione di tracciati , detti epoche, mediante il simulatore descritto nel capitolo precedente
2. Averaging, per la riduzione del rumore di fondo effettuando una media dei tracciati ottenuti
3. Implementazione di criteri di stop e test statistici per la rilevazione di risposte ASSR.

Le principali fasi dell'implementazione vengono illustrate in Figura 5.1

5.1 Algoritmo per la rilevazione di risposte a singolo stimolo

Per quanto riguarda l'implementazione dell'algoritmo per la rilevazione di risposte a singolo stimolo, il simulatore viene utilizzato per riprodurre un tipico segnale ASSR misurato in risposta ad una stimolazione ad un unico stimolo acustico. L'implementazione di criteri di stop e di test

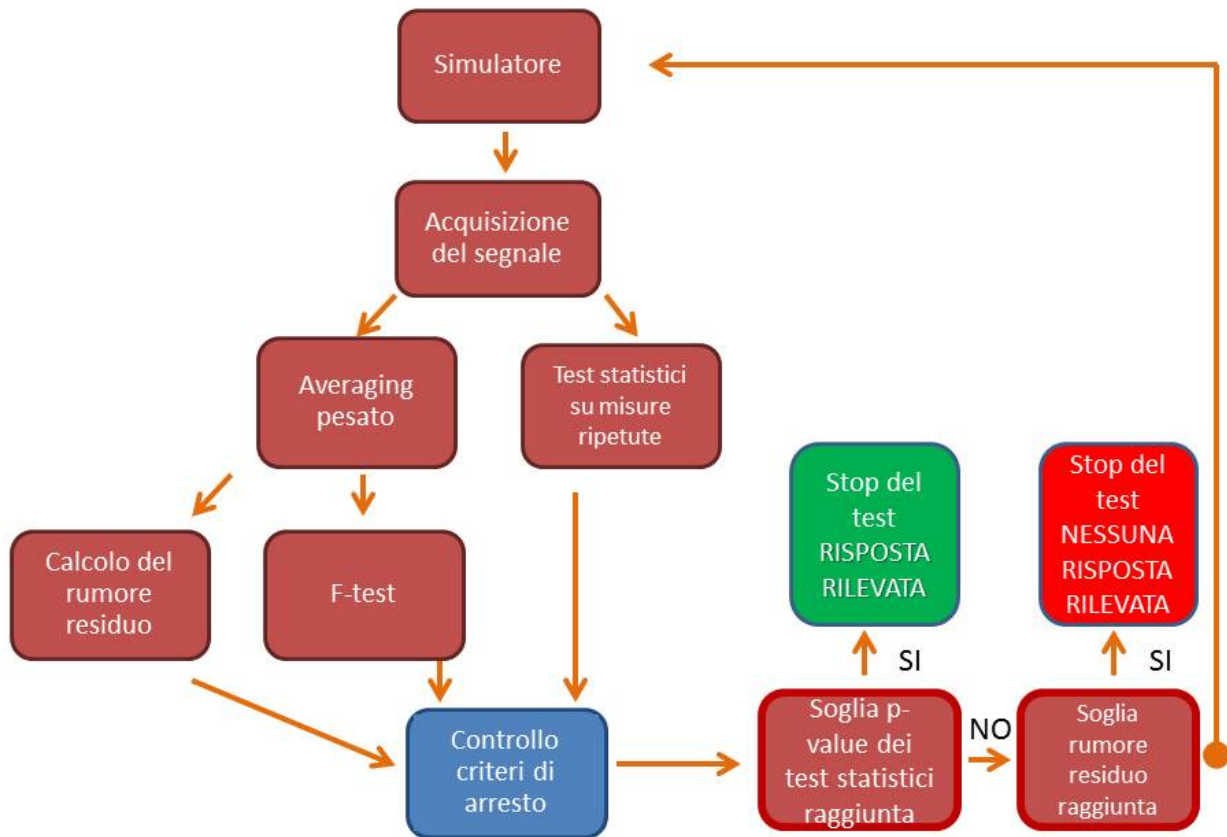


Figura 5.1: Diagramma dei principali step eseguiti dall'algoritmo implementato.

statistici per la ricerca delle risposte evocate consente di arrestare automaticamente il ciclo di acquisizione. In primo luogo è necessario impostare i parametri dell'acquisizione:

- Ampiezza del potenziale evocato simulato (in un esame reale è correlata al livello dello stimolo acustico utilizzato)
- Numero di test da eseguire in successione al variare dell'ampiezza del segnale simulato
- Frequenza di modulazione
- Soglia di significatività dei test statistici applicati (*sogliap*)
- Soglia del rumore residuo (*soglia RMS*)
- Soglia per l'eliminazione degli artefatti
- Numero minimo di sweep successive per cui il test deve dare esito positivo prima di considerare individuata la risposta ASSR (*SignThN*)

In particolare il parametro *SignThN* viene utilizzato per evitare gli errori del tipo "falso positivo", ovvero esiti positivi del test quando in realtà non è presente la risposta. All'aumentare del valore impostato il test risulta più conservativo e diminuisce la probabilità di risposte di tipo falso-positivo [11]. Analizzando l'andamento del p-value per F-test, si è notata un'oscillazione del valore prima di un assestamento definitivo, per questo si è deciso di impostare il valore di *SignThN* tra 1 e 4.

Una volta definiti i valori dei parametri sopracitati, è possibile procedere con la simulazione e l'acquisizione dei tracciati.

1) Acquisizione ed eliminazione di artefatti. Come descritto nel Capitolo 2 i dati da elaborare possono avere lunghezze diverse ed è possibile applicare tecniche di averaging differenti. E' ormai noto che acquisire tracciati brevi (≤ 1 s) ha il vantaggio di ridurre i tempi di acquisizione ma lo svantaggio di avere una bassa risoluzione in frequenza. Viceversa utilizzando sweep di lunghezza maggiore (sino a 16 secondi) occorre più tempo per ridurre adeguatamente il rumore residuo, ma la risoluzione dello spettro risulta di gran lunga maggiore.

In fase di simulazione si è optato per l'utilizzo di sweep da 16 secondi preferendo una migliore risoluzione alla riduzione dei tempi di acquisizione.

Un elemento da tener in considerazione è la presenza di artefatti nel segnale, che si presentano come picchi anomali di ampiezza elevata, dovuti ad esempio ai movimenti del paziente. Per eliminarli sarebbe opportuno sovrascrivere l'intera sweep acquisita, la quale contiene un numero intero di cicli di stimolazione: eliminando una porzione di dati non corrispondenti ad un ciclo esatto di stimolo, infatti, sfaserebbe tutte le acquisizioni successive risulterebbero sfalsate e verrebbe a mancare il sincronismo tra stimolo e acquisizione. Inoltre verrebbe meno la continuità che dovrebbe essere invece garantita durante tutta la registrazione: è infatti importante che ciascuna sweep abbia inizio in corrispondenza di una determinata fase dell'onda sonora. L'eliminazione di un'intera sweep comporta un elevato dispendio di tempo con un conseguente allungamento dei tempi di acquisizione.

Si è dunque adottata una soluzione che consente di rimuovere gli artefatti senza eliminare l'intera sweep e allo stesso tempo mantenere inalterate la durata a 16 secondi [7].

Il segnale è stato acquisito simulando una serie di segmenti della durata di 1 secondo, chiamate **epoche**, che sono state successivamente affiancate a formare una **sweep** di 16 secondi.

In questo modo le epoche rumorose, in presenza di un artefatto, possono essere sovrascritte singolarmente evitando di eliminare parti del segnale contenenti informazioni potenzialmente utili. Per poter applicare questo metodo è necessario che ciascun tracciato da 1 secondo contenga al suo interno un numero intero di cicli di stimolazione, in questo modo ogni epoca successiva a un'epoca eliminata risulta perfettamente sincronizzata con lo stimolo. La frequenza di modulazione dello stimolo determina il numero di cicli di stimoli contenuti all'interno del tracciato e per garantire che questi siano un numero intero viene apportata una minima modifica al valore della MF originaria in questo modo:

$$MF* = [int(s * FM)]/s. [6],$$

dove con s si indica la durata di una singola epoca. Per fare un esempio con parametri di acquisizione spesso utilizzati nelle acquisizioni in ambito di ricerca o nella strumentazione clinica ([6], [13]), si pongono la durata di un'epoca e la frequenza di modulazione rispettivamente pari a $s = 1.024s$, $FM = 85Hz$, la frequenza di modulazione modificata risulta pari a: $FM* = [int(1.024 * 85)]/1.024 = 84.96Hz$.

2) Test statistici su misure ripetute Le singole sweep sono state analizzate nel dominio della frequenza e sono stati applicati test statistici per la rilevazione di risposta ASSR sul segnale non ancora sottoposto all'averaging. Per ciascuna sweep è stata calcolata la trasformata di Fourier da cui sono state estratte informazioni relative alla fase e all'ampiezza spettrali in corrispondenza della frequenza di modulazione. Sulla base dei valori di fase e ampiezza ottenuti sono stati calcolati diversi indici statistici e le relative significatività:

- Phase Coherence (PC);
- Hotelling's T^2 test;
- Circular T square test;
- Magnitude square test (MSC);

Si rimanda al Paragrafo 2.7.1 per approfondimenti riguardanti i test statistici.

3) Averaging Successivamente si è passati alla media delle sweep, è stato scelto un tipo di averaging pesato sulle singole epoche. Durante l'acquisizione viene calcolata per ciascuna epoca la varianza e il relativo peso definito come il reciproco della varianza. Le singole epoche vengono moltiplicate ciascuna per il relativo peso e vengono affiancate a formare una sweep. Le sweep così ottenute vengono mediate normalizzando le singole epoche rispetto alla somma dei pesi.

4) Calcolo del rumore residuo Il rumore residuo viene calcolato a partire dalle sweep mediate come la somma quadratica media dei 120 bin adiacenti alla frequenza di modulazione escludendo quello relativo alla frequenza di modulazione.

5) Test statistici su misure mediate La sweep ottenuta come risultato dell'averaging viene sottoposta alla trasformata di Fourier e viene calcolata l'ampiezza dello spettro in corrispondenza della frequenza di modulazione.

Per l'implementazione del test secondo la statistica di Fisher, è necessario calcolare l'indice *Fratio*. Tale indice è dato dal rapporto tra la potenza del segnale e la potenza del rumore in corrispondenza delle frequenze adiacenti a quella di modulazione. Per il calcolo della potenza del rumore sono state considerate le frequenze in un intervallo di 120 bin centrato sulla frequenza di

modulazione. L'esito del test risulta positivo se il p-value calcolato a partire dall'*Fratio* risulta inferiore alla soglia prefissata (*sogliap*).

6) Controllo dei criteri di arresto Sulla base dei test statistici applicati e del rumore residuo calcolato vengono definiti due criteri di stop che consentono di terminare automaticamente l'acquisizione:

- Soglia di significatività dell'F-test
- Soglia del rumore residuo

Se l'F-test ha esito positivo è stata rilevata la risposta ASSR e l'acquisizione del segnale termina. In caso contrario viene valutato il livello del rumore residuo: se il rumore residuo risulta inferiore alla soglia prefissata, si conclude che la risposta evocata non sia presente perché in tal caso avrebbe prevalso sul rumore e il test statistico avrebbe avuto esito positivo. In questo caso l'algoritmo termina senza aver rilevato alcuna risposta ASSR.

5.2 Algoritmi per la rilevazione di stimoli simultanei

In un esame ASSR multi-frequenza più stimoli sonori vengono presentati simultaneamente al paziente, ciascuno stimolo viene modulato con una frequenza di modulazione diversa in modo tale da poter distinguere le risposte nello spettro del segnale misurato.

In questo caso il simulatore viene utilizzato per generare le risposte evocate relative a ciascuno stimolo: ogni risposta è caratterizzata da una sinusoide con frequenza pari alla specifica frequenza di modulazione.

Per la rilevazione delle risposte ASSR in un esame multi-frequenza vengono applicati gli stessi algoritmi descritti nel paragrafo precedente. In particolare tali algoritmi vengono applicati in parallelo per individuare le risposte evocate da ciascuno degli stimoli applicati. A differenza del caso di stimoli singoli, il rumore residuo viene calcolato prendendo in considerazione un range di frequenze che comprende tutte le frequenze utilizzate per la modulazione degli stimoli.

Considerando i valori tipici delle frequenze di modulazione il rumore residuo viene in genere calcolato nel range da 70 Hz a 110 Hz escludendo le frequenze modulanti. Due diversi protocolli di acquisizione multi-stimolo sono stati implementati.

1. Il primo protocollo prevede che tutti i segnali vengano presentati per tutta la durata dell'esame. Nel caso della simulazione questo significa che tutte le sinusoidi alle frequenze modulanti son presenti sino alla fine dell'acquisizione.
2. Il secondo protocollo prevede invece di rimuovere un segnale di stimolo non appena viene rilevata la presenza della risposta ASSR ad essa relativa.

In particolare il secondo protocollo descritto ha come obiettivo quello di minimizzare la riduzione in ampiezza delle risposte evocate in presenza di più stimoli simultanei. Eliminando di volta in volta gli stimoli per i quali è stata rilevata una risposta, infatti, l'energia delle risposte evocate relative ai restanti stimoli dovrebbe risultare aumentata facilitando di conseguenza la rilevazione delle risposte. Entrambi gli approcci descritti vengono utilizzati nella pratica clinica.

5.3 Risultati ottenuti

Nella prima parte della sezione corrente vengono presentati i risultati ottenuti applicando gli algoritmi di rilevazione delle risposte ASSR ai dati ottenuti mediante il simulatore descritto nel Capitolo 4. Nella seconda parte viene invece effettuato un confronto con i risultati reali ottenuti utilizzando uno strumento che esegue esami a potenziali evocati (Intelligent Hearing System Smart-EP, Miami, FL, USA).

5.3.1 Presentazione dei risultati della simulazione

Durante l'esecuzione degli algoritmi implementati vengono visualizzati dei risultati parziali che consentono di monitorare l'andamento della simulazione procedendo sweep dopo sweep. Nella schermata principale viene raffigurata la media del segnale nel tempo, lo spettro della media, l'andamento della significatività del test, l'evoluzione del rumore residuo e il numero di artefatti eliminati. Con l'aumentare delle sweep e in presenza di uno stimolo consistente, nello spettro compare sempre più preponderante il picco alla frequenza di modulazione mentre il p-value cresce, oscillando, fino a stabilizzarsi dopo un certo numero di sweep. Dopo la rilevazione di un picco, in successione viene mostrata una rappresentazione in forma vettoriale della risposta, una rappresentazione in forma polare delle singole risposte e dettagli sull'andamento del rumore, p-value e dello spettro.

5.3.2 Andamento del rumore residuo con dati simulati

Durante l'acquisizione simulata delle sweep, è stata implementata la tecnica dell'averaging con lo scopo di ridurre il rumore EEG di fondo la cui presenza è il principale fattore che complica la rilevazione delle risposte. Ci si aspetta, dunque, che l'SNR aumenti sempre più sino a raggiungere livelli accettabili per riuscire a rilevare la presenza di una risposta evocata. Questo è quello che accade in fase di simulazione: il rumore residuo, calcolato come illustrato nel paragrafo 5, segue un andamento quasi esponenziale decrescente all'aumentare del numero di sweep mediate. Come si può vedere in Figura 5.2, l'RNL (*Residual Noise Level*) raggiunge la soglia prefissata di 4 nV nell'arco di circa 50 sweep. Viene mostrato l'andamento di 5 prove effettuate in assenza di stimolo, ovvero senza immettere nel segnale alcuna sinusoide. Questa soglia è sufficientemente bassa da permettere una migliore rilevazione delle risposte vicino alla soglia uditiva a scapito di un aumento del tempo di esecuzione dell'esame. L'averaging utilizzato

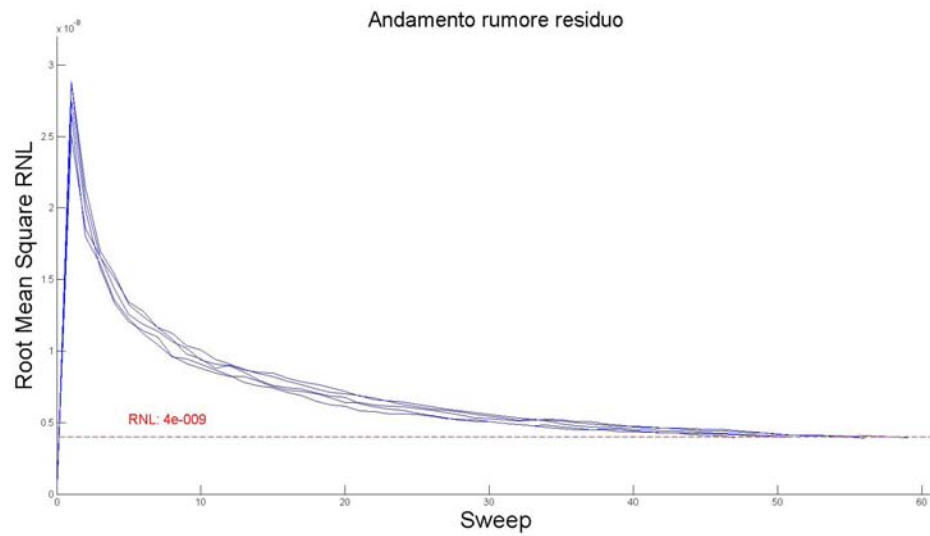


Figura 5.2: Andamento del rumore residuo con averaging pesato e in assenza di stimoli simulati(soglia: 4 nV).

per questa simulazione è un averaging pesato sulle singole epoche acquisite.

In Figura 5.3 sono mostrate altre prove che sono state eseguite applicando l'averaging non pesato. In questo caso ci si dovrebbe aspettare un incremento del tempo impiegato per raggiungere la medesima soglia desiderata (4 nV), poiché la pesatura delle sweep dovrebbe agevolare la riduzione del rumore attribuendo minor peso alle epoche più rumorose. Dalle prove effettuate si evince

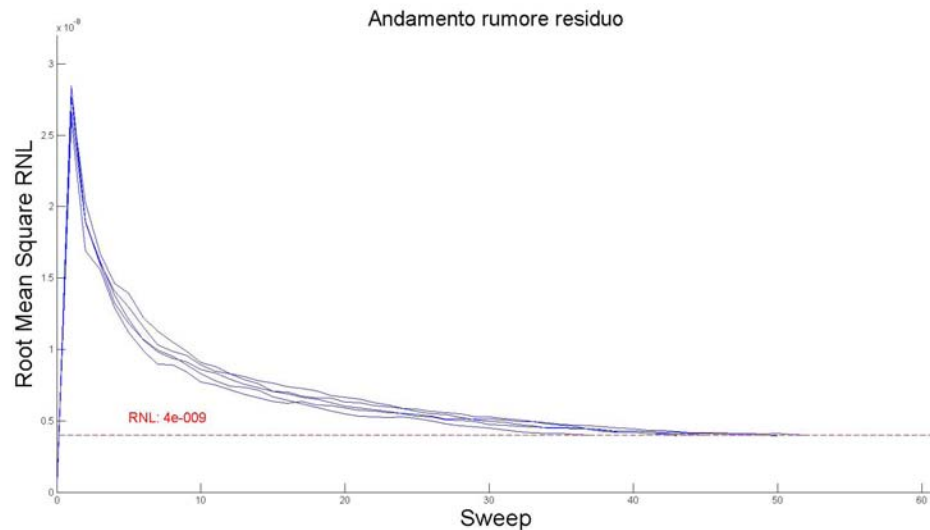


Figura 5.3: Andamento del rumore residuo con averaging non pesato e in assenza di stimoli simulati(soglia: 4 nV).

tuttavia che l'averaging pesato non porta alcun miglioramento importante delle prestazioni: la

durata del test effettuato usando l'averaging pesato è equiparabile o addirittura leggermente superiore alla durata del test effettuato impiegando averaging non pesato. Questo si può facilmente spiegare se si pensa al fatto che la modellizzazione del segnale EEG non sia in grado di simulare correttamente la variabilità di un EEG reale: in una situazione di ridotta variabilità del segnale i pesi calcolati hanno valori molto simili tra loro e l'efficacia dell'averaging pesato ne risulta notevolmente ridotta.

Diminuendo leggermente la soglia del rumore residuo a 5 nV, il numero di sweep mediate si riduce notevolmente riducendo però anche la probabilità di rilevazione delle risposte. In Figura 5.4 si vede che le sweep necessarie per raggiungere la soglia di 5 nV si aggira intorno a 30. In

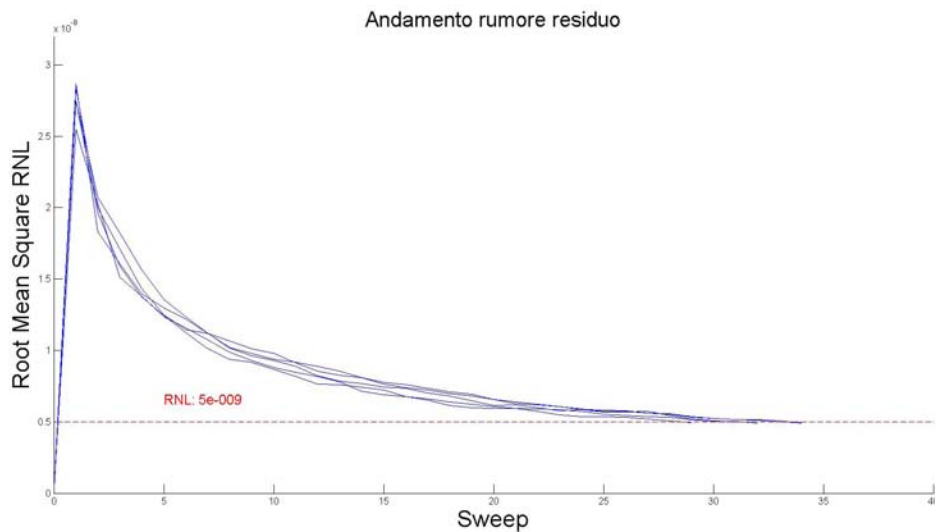


Figura 5.4: Andamento del rumore residuo con averaging pesato e in assenza di stimoli simulati(soglia: 5 nV).

un'acquisizione reale il numero di 30 sweep, di lunghezza 16 secondi, corrispondono a 8 minuti di acquisizione che corrisponde ad una durata dell'esame accettabile.

5.3.3 Ampiezza e fase spettrali delle risposte simulate

Dai risultati ottenuti si nota che l'ampiezza dello spettro del segnale è strettamente correlata all'ampiezza delle sinusoidi simulate. All'aumentare dell'ampiezza della sinusoide si osserva un aumento dell'energia presente nello spettro, viceversa al diminuire dell'ampiezza delle sinusoidi, il picco alla frequenza di modulazione diminuisce al punto da confondersi con il rumore EEG per ampiezze troppo basse. Per l'analisi dell'ampiezza e della fase dello spettro del segnale mediato, sono state effettuate diverse prove mantenendo costante il numero di sweep mediate in modo tale che l'averaging influisse il meno possibile sui risultati.

In base a queste considerazioni ci si aspetta che ad intensità più elevate dello stimolo, la risposta venga rilevata prima rispetto ad una risposta evocata da uno stimolo meno intenso, poiché l'SNR

raggiunge in un minor tempo un livello sufficientemente alto. In Figura 5.5 viene raffigurato proprio questo fenomeno: simulando stimoli ad ampiezza via via decrescente, la risposta viene rilevata dopo l'acquisizione di un numero via via crescente di sweep. Simulando stimoli con ampiezze meno elevate e con le stesse condizioni di rumore di fondo, la risposta fatica ad emergere nello spettro e a distinguersi rispetto al rumore di fondo. In caso di intensità troppo basse la significatività dell'F-test non viene raggiunta.

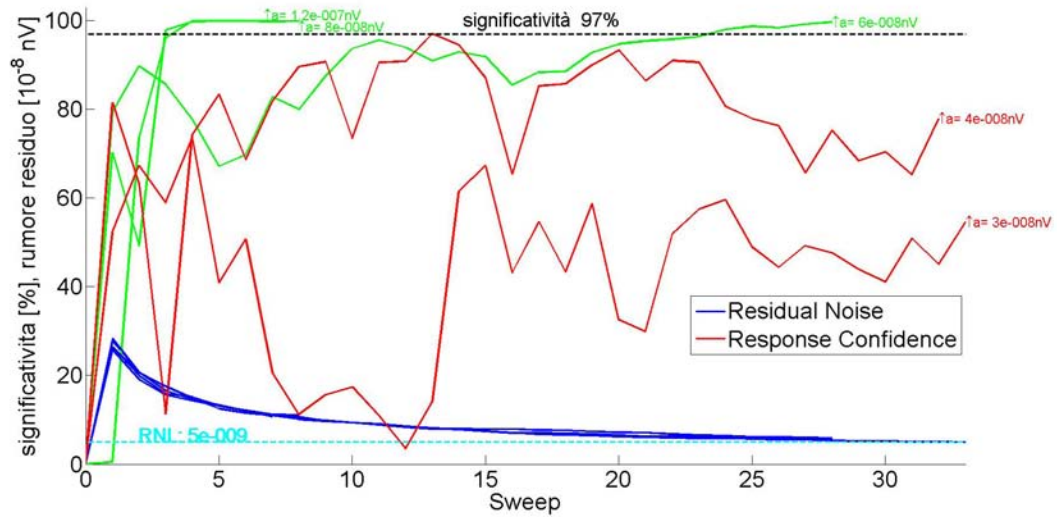


Figura 5.5: Rilevazione risposte per 5 differenti ampiezze di stimolo (120 nV, 80 nV, 60 nV, 40 nV, 30 nV), in verde vengono evidenziate le risposte rilevate, in rosso quelle che non sono state rilevate per cui il test si ferma per il raggiungimento della soglia RNL.

La rilevazione delle risposte evocate può essere effettuata osservando il comportamento dell'ampiezza nello spettro alla corrispondente frequenza MF oppure analizzando la fase spettrale della risposta. E' noto che in presenza di una risposta evocata le fasi delle singole sweep acquisite risultano raggruppate entro un certo settore del diagramma polare (*Phase-Locked Response*). Al contrario se il potenziale non viene evocato le fasi risultano distribuite in maniera uniforme nel diagramma polare [17]. In figura 5.6 viene illustrato questo fenomeno.

Nel riquadro di sinistra sono presentati i risultati ottenuti replicando 5 volte la simulazione utilizzando segnali della medesima ampiezza. Per effettuare la prova sono stati ignorati i criteri di stop in modo tale da acquisire, per ciascun test, un numero di sweep sufficiente ad evidenziare il raggruppamento delle fasi. Come si può osservare le fasi calcolate si distribuiscono in un settore circolare che si estende tra i 210 e o 330 gradi.

Nel riquadro di destra sono invece rappresentati i risultati ottenuti effettuando una simulazione in assenza di stimolo. Come di può osservare le risposte non sono raggruppate in un unico quadrante ma distribuite in maniera omogenea. L'indice che viene utilizzato per quantificare quanto le fasi siano raggruppate è l'indice di coerenza di fase (PC).

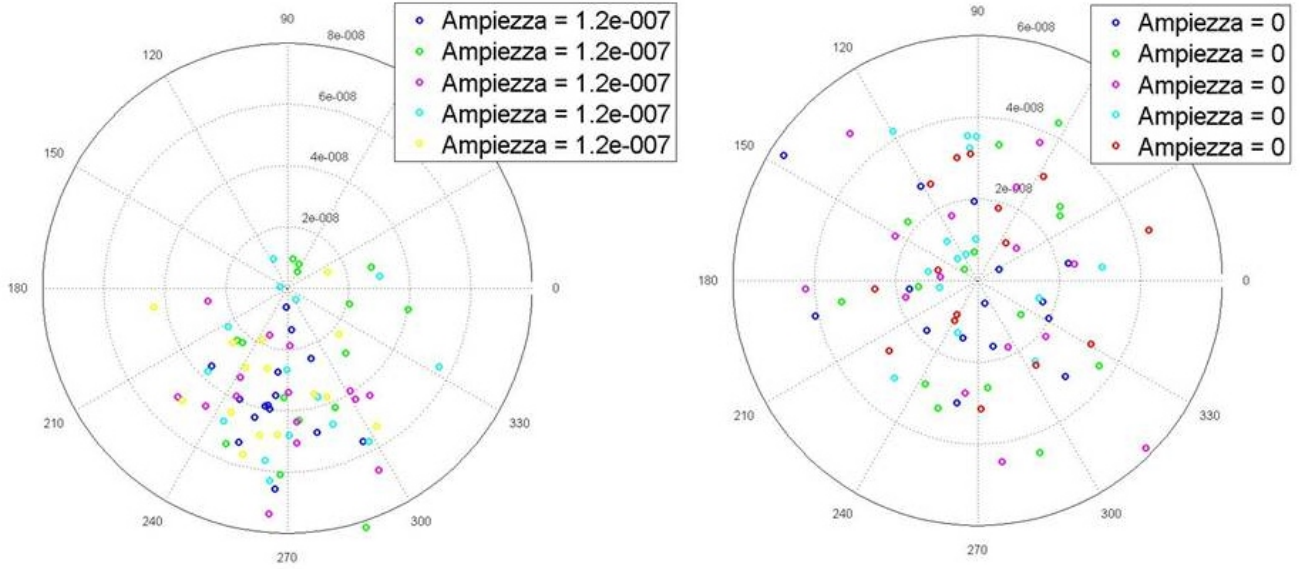


Figura 5.6: Fasi spettrali alla frequenza di modulazione. Nel riquadro a sinistra viene raffigurata la distribuzione delle fasi in caso di presenza di stimolo, nel riquadro a destra la risposta in assenza di stimolo.

5.3.4 Test statistici e rilevazione delle risposte simulate

La necessità di applicare gli algoritmi per la rilevazione di risposte ASSR a dati simulati ha condizionato le scelte delle soglie dei criteri di stop e in generale tutti i coefficienti che permettono all'algoritmo di prendere delle decisioni. Tra questi troviamo il valore che determina il limite per l'eliminazione degli artefatti, la soglia da utilizzare per terminare l'acquisizione sulla base del rumore residuo e i valori di significatività dei test da definire per stabilire la presenza o l'assenza della risposta evocata.

I dati simulati, infatti, sono caratterizzati da una variabilità delle risposte non sempre paragonabile a quella di una risposta reale. Di conseguenza utilizzando, ad esempio, una soglia per il p-value dell'F-test pari a $p = 0.05$ (valore frequentemente utilizzato in letteratura e nei dispositivi per ASSR in commercio) il potenziale evocato viene rilevato dopo un numero troppo basso di sweep, quando la misura è ancora disturbata dalla presenza del rumore di fondo.

Per ottenere una risposta più affidabile e meno affetta da rumore si è dunque deciso di ridurre la soglia del p-value a $p = 0.03$, a scapito, naturalmente, di un aumento della durata del test. Sono stati eseguiti, a questo proposito, due test con diversi valori di p-value (0.03 e 0.05), da 100 prove ciascuno e in presenza di uno stimolo di ampiezza 70 nV. Per ciascun test è stata calcolata una percentuale di *Error Rate*, ovvero la percentuale risposte evocate presenti che non vengono rilevate dall'F-test sul totale di 100 prove effettuate. Nel caso più conservativo ($p = 0.03$) la percentuale di *error rate* calcolata è pari a 8% e il numero di sweep mediamente acquisite prima di rilevare la risposta evocata è pari a 19, nel caso di p-value=0.05 la percentuale di error rate è

pari a 5% e il numero medio di sweep pari a 17. Si nota quindi che il test più conservativo ha una percentuale di errore leggermente più elevata rispetto al caso $P = 0.05$. Inoltre anche il tempo di esecuzione del test aumenta peggiorando lievemente le performance. Nonostante la scelta del p-value pari a $p = 0.03$ non abbia portato ad un aumento delle performance si è comunque preferito mantenere il test più conservativo utilizzando $p = 0.03$ piuttosto che $p = 0.05$ come suggerito in letteratura.

Osservando l'andamento del p-value calcolato a partire dai dati si è notata nella maggior parte dei casi e in particolar modo per valori bassi di ampiezza, un'oscillazione del valore prima di assestarsi attorno ad un valore fisso. Si è notato inoltre che quest'oscillazione del p-value viene rilevata anche in caso di assenza della risposta evocata. A causa di queste oscillazioni il p-value potrebbe raggiungere valori inferiori alla soglia prefissata anche quando la risposta evocata non è in realtà presente. Per ovviare a questo inconveniente si è fissato un valore che definisce un numero minimo di sweep significative (sweep per cui il test risulta positivo) prima di arrestare l'acquisizione. Al fine di confermare quest'ipotesi sono stati effettuati i due test di 100 prove ciascuno, in entrambi i casi è stata simulata la presenza del solo rumore di fondo e non della risposta evocata: nel primo caso il test viene associato un esito positivo non appena il valore del p-value raggiunge la soglia (p -value pari a 0.03), nel secondo caso viene arrestato il test dando esito positivo solo quando almeno 4 sweep soddisfano il criterio. Le percentuali di errore per le due prove sono nel primo caso del 24%, nel secondo caso dello 0%. Questi risultati dimostrano l'importanza nel fissare un numero minimo di sweep che soddisfino il test. Dato che i meccanismi neuronali che determinano la fase del potenziale evocato non sono del tutto chiari e che la simulazione delle fasi non è, di conseguenza, particolarmente attendibile, si è deciso di utilizzare il test statistico basato sulle sole ampiezze dello spettro come criterio di stop. I test statistici basati sulle fasi sono stati implementati e utilizzati come controllo della qualità delle risposte evocate ottenute e della congruenza tra i vari test.

5.4 Prove e confronti effettuati con il dispositivo smart-EP

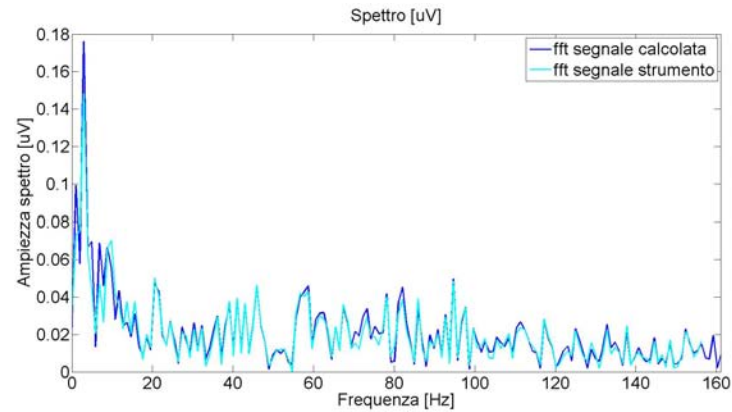
Lo strumento smart-EP per potenziali evocati di Intelligent Hearing Systems, messo a disposizione, non permette l'esportazione dei dati grezzi acquisiti sui quali testare gli algoritmi implementati. Non è quindi stato possibile ottenere dei dati reali su cui poter valutare l'efficacia delle tecniche di averaging implementate per la riduzione del rumore.

Lo strumento consente invece di esportare le sweep ottenute come media delle acquisizioni pari e dispari salvate in due buffer della durata di 1.024 secondiciascuno. E' stato quindi possibile testare l'efficacia del test statistico F-test come criterio per la rilevazione delle risposte. Mentre non è stato possibile confermare le performance dei test statistici basati sulla fase non avendo a disposizione informazioni sulle fasi delle singole sweep. L'obiettivo finale è stato dunque quello di testare le performance del codice implementato (Paragrafo5), più precisamente l'affidabilità del criterio basato sulla statistica di Fisher.

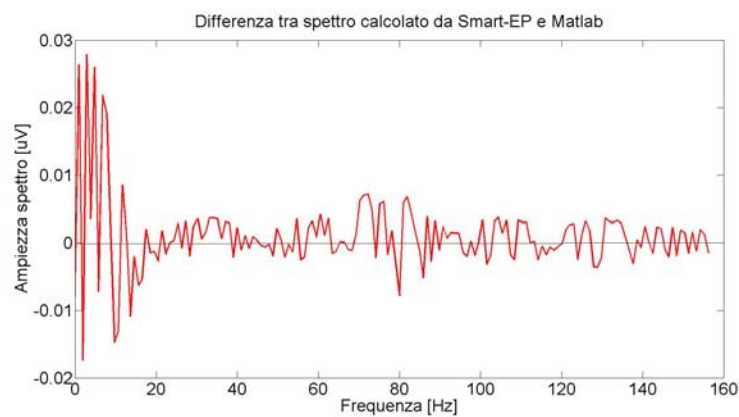
I test effettuati con lo strumento Smart-EP sono state svolte utilizzando le cuffie *TDH – 39* e posizionando gli elettrodi per la rilevazione dei potenziali evocati rispettivamente nel mastoide destro e sinistro, in posizione Fpz e sulla fronte del soggetto. E' stato effettuato il *check impedance* mediante il quale viene controllata l'impedenza degli elettrodi a contatto con la cute e si accerta che siano collegati in maniera adeguata: una buona acquisizione si ottiene quando l'impedenza di tutti gli elettrodi risulta al di sotto di circa $3k\Omega$. A questo punto si può procedere con l'impostazione di tutti i parametri di acquisizione: tipi di stimoli (singolo o multiplo), intensità dello stimolo, soglia del rumore residuo. E' possibile anche creare e salvare un proprio protocollo di esecuzione nel quale selezionare l'intensità di stimolo iniziale, finale e tutti gli step intermedi. Un'altra scelta viene effettuata per quanto riguarda il criterio di arresto dell'esame: è possibile bloccare il test non appena la soglia impostata del rumore viene raggiunta oppure soltanto quando tutte le risposte, relative agli stimoli selezionati, vengono rilevate. Dopo aver effettuato acquisizioni diverse per natura dello stimolo e per impostazione dei parametri, sono stati esportati i dati relativi agli esami svolti: i valori di ampiezza dello spettro (segnale e rumore) sino alla frequenza pari a 156 Hz, i valori nel dominio del tempo dell'ampiezza del segnale, gli indici e la significatività dei test e gli esiti ottenuti. I dati a disposizione sono stati caricati in Matlab e sono stati analizzati. Dato che il codice originario comprendeva una sezione di elaborazione del segnale durante l'acquisizione dei tracciati, qui non necessaria, è stato creato un nuovo script contenente soltanto la parte relativa all'analisi del segnale e all'implementazione dell'F-test. Dopo aver applicato la trasformata di Fourier e l'F-test sui dati esportati per la rilevazione delle risposte evocate sono stati effettuati dei confronti, riportati nella Tabella 5.1, con i risultati ottenuti dal software dello strumento. La tabella contiene nella prima colonna informazioni riguardanti lo stimolo (Frequenza del tono, FM e intensità dello stimolo), nelle successive colonne dati inerenti ai 4 criteri di rilevazione delle risposte utilizzati dallo strumento (ampiezza del segnale, ampiezza del rumore e SNR), nelle ultime due colonne vengono presentati i risultati finali secondo i criteri dello strumento IHS e secondo i criteri utilizzati dagli algoritmi implementati. Gli indici *SNR1* e *SNR2* si riferiscono rispettivamente al rapporto tra il segnale (calcolato come la somma dei due buffer) e il rumore (calcolato come la differenza tra i due buffer) nello stesso bin di frequenza e al rapporto tra il segnale al bin della frequenza modulante e i 10 bin delle frequenze adiacenti relativi al rumore. Il p-value relativo all'indice SNR2, quando significativo, viene riportato tra parentesi, viene invece sempre riportata la significatività dell'F-test calcolato con Matlab.¹ Gli esami sono stati acquisiti attraverso una disposizione degli elettrodi a doppio canale, nella tabella vengono presentati numerati in ordine crescente e ciascuno di essi contiene i dati dei due canali di acquisizione indipendenti, il primo indicato come canale A (*Ch.A*) e il secondo canale B (*Ch.B*); per ognuno di essi vengono presentati risultati indipendenti.

Nel complesso i risultati, anche se parziali, ottenuti con lo strumento e con gli algoritmi

¹Il valore SNR che viene fornito da Smart-EP è differente, in termini matematici, dal valore chiamato *F-ratio* del codice. Nel primo caso il rapporto avviene tra ampiezze dello spettro, nel secondo tra quadrati di ampiezze. Il significato pertanto è il medesimo.



(a) Spettro calcolato con Matlab e Smart-EP.



(b) Differenza tra gli spettri.

Figura 5.7: Spettro calcolato con Matlab e con Smart-EP e loro differenza.

implementati son congruenti tra loro. Tuttavia si notano delle eccezioni come ad esempio nella prova Numero 2 Ch. B, in cui l'esame consisteva nella presentazione binaurale di due toni in contemporanea (1000 e 2000 Hz) modulati con quattro diverse modulanti all'intensità di 40 dB. In questo test le risposte rilevate con lo strumento sono: tono a 1000 Hz (destra) e tono a 2000 Hz (sinistra). Oltre a queste risposte gli algoritmi implementati in Matlab rilevano una frequenza ulteriore, quella relativa al tono di 2000 Hz dello stimolo di destra. Il motivo per cui lo strumento non rileva questo stimolo è il valore troppo basso di $SNR1$ che non raggiunge la significatività desiderata, mentre gli altri tre criteri vengono soddisfatti poiché:

Ampiezza segnale: $0.053 > 0.0125$

Ampiezza del rumore: $0.03 < 0.05$

SNR(Side Bins): $11 > 6.13$ o $p < 0.05$

Nel codice Matlab questa restrizione, legata al valore di SNR non è stata implementata, questo fa sì che il codice risulti meno conservativo e rilevi, apparentemente, più facilmente le risposte

ASSR.

Dato che la bassa conservatività del test permette una rilevazione facilitata delle risposte, più alta potrebbe essere anche la probabilità che vengano rilevate risposte ASSR anche quando il potenziale non è presente. Si valutata questa probabilità eseguendo test in assenza di stimolo (a 0 dB) in modo da stabilire se la bassa conservatività influenzi in maniera negativa un esame di questo tipo.

Nella tabella viene presentato questo controllo nelle prove Numero 5 e 6. L'esame è stato effettuato con cuffie collegate allo strumento ma non indossate dal soggetto. Gli stimoli a 0 dB sono 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz e 4 kHz modulati con 8 diverse frequenze di modulazione, 4 per orecchio destro e 4 per orecchio sinistro. .

Nella prova numero 5 viene effettuato un errore da parte dello strumento per il tono presentato a destra a 1000 Hz, mentre il codice Matlab sbaglia per la frequenza a 500 Hz presentata a sinistra. In entrambi i casi viene rilevato un falso positivo e la percentuale d'errore risulta essere la stessa nonostante gli errori riguardino diverse frequenze. Nel test numero 6, non viene effettuato nessun errore da entrambi gli algoritmi.

Ci si aspettava che il codice implementato, a causa delle minori restrizioni imposte per la rilevazione di risposte in stato stazionario, rintracciasse una quantità maggiore di risposte, causando una percentuale elevata di errori di tipo "falso-positivo". Questa previsione si è dimostrata errata: gli errori effettuati dal codice in assenza di stimoli non sembrano essere superiori rispetto a quelli compiuti dallo strumento.

Un'ulteriore appunto di cui tener presente è che le approssimazioni nel calcolo dello spettro da parte del codice e dello strumento sono differenti seppur in minima misura. In figura 5.7 viene illustrata tale differenza, essa risulta dell'ordine di pochi nV, ovvero tre ordini di grandezza più piccola rispetto alla misura stessa, risulta pertanto trascurabile.

Tabella 5.1: Tabella test d'esame IHS.

Frequenza tono(FM) [Hz], In- tensità [dB]	Segnale [uV] Rumore [uV]	SNR1 [dB] (p-value) IHS SNR2 [dB] (p-value) IHS	Fratio(p- value) Matlab	Risposta IHS	Risposta Matlab
1 Ch.A-D 2000(95), 30	0.048-0.013	11.5 – 10.8($p < 0.01$)	10.61 (0.0007)	Sì	Sì
1 Ch.A-S 2000(93), 30	0.029-0.25	1.2-6.1	3.2 (0.06)	No	No
1 Ch.B-D 2000(95), 30	0.02-0.007	9.2-2.0	1.0124(0.38)	No	No
1 Ch.B-S 2000(93), 30	0.046-0.021	6.9-9.1 ($p < 0.05$)	6.01(0.009)	Sì	Sì
2 Ch.A-D 1000(87), 40 2000(95), 40	0.061-0.018 0.084-0.006	10.6-11.5 ($p < 0.01$) 23.2-15.0 ($p < 0.01$)	16.49 (0.0001) 36.52 (0.0)	Sì Sì	Sì Sì
2 Ch.A-S 1000(85), 40 2000(93), 40	0.022-0.002 0.048-0.027	21.2-2.0 5.1-11.0	3.98 (0.035) 17.74 (0.0)	No No	No Sì
2 Ch.B-D 1000(87), 40 2000(95), 40	0.073-0.005 0.053-0.03	24.0-14.5 ($p < 0.01$) 5.0-11.0 ($p < 0.1$)	32.76 (0.0) 34.57 (0.0)	Sì No	Sì Sì
2 Ch.B-S 1000(85), 40 2000(93), 40	0.009-0.007 0.073-0.013	1.7-NA 15.2-12.8 ($p < 0.01$)	1.6 (0.22) 35.57 (0.0)	No Sì	No Sì
3 Ch.A-D 1000(87), 60 2000(95), 60	0.08-0.028 0.108-0.012	9.0-11.7 19.1-16.5 ($p < 0.01$)	17.58 (0.039*E-3) 45.9 (0.0)	Sì Sì	Sì Sì
3 Ch.A-S 1000(85), 60 2000(93), 60	0.061-0.028 0.103-0.025	6.9-10.9 ($p < 0.05$) 12.3-16.7 ($p < 0.01$)	11.84 (0.4*E-3) 46.7 (0.0)	Sì Sì	Sì Sì

Frequenza tono(FM) [Hz], In- tensità [dB]	Segnale [uV] Rumore [uV]	SNR1 [dB] (p-value) IHS SNR2 [dB] (p-value) IHS	Fratio(p- value) Matlab	Risposta IHS	Risposta Matlab
3 Ch.B-D	0.082-0.047	4.9-11.8	17.7 (0.0)	No	Sì
1000(87), 60					
2000(95), 60	0.102-0.011	19.4-14.4 ($p < 0.01$)	25.12 (0.0)	Sì	Sì
3 Ch.B-S	0.026-0.016	3.9-0.5	0.735(0.49)	No	No
1000(85), 60					
2000(93), 60	0.118-0.033	11.0-16.1 ($p < 0.01$)	61.89 (0.0)	Sì	Sì
4 Ch.A-D	0.056-0.008	16.9-10.1 ($p < 0.01$)	16.29 (0.0001)	Sì	Sì
1000(87), 80					
2000(95), 80	0.165-0.007	27.3-20.7	79.19 (0.0)	Sì	Sì
4 Ch.A-S	0.052-0.022	7.6-6.1 ($p < 0.1$)	3.24 (0.06)	No	No
500(77), 80					
2000(93), 80	0.056-0.015	11.2-11.9	18.4 (0.0)	Sì	Sì
4 Ch.B-D	0.169-0.01	24.7-21.0 ($p < 0.01$)	112.45 (0.0)	Sì	Sì
1000(87), 80					
2000(95), 80	0.227-0.01	26.9-23.0 ($p < 0.01$)	156.75 (0.0)	Sì	Sì
4 Ch.B-S	0.072-0.013	14.9-11.5 ($p < 0.01$)	13.0 (0.23*E-3)	Sì	Sì
500(77), 80					
2000(93), 80	0.158-0.009	24.5-19.4 ($p < 0.01$)	139.08 (0.0)	Sì	Sì
5 Ch.A-D	0.009-0.011	NA-NA	0.135 (0.87)	No	No
500(79), 0					
1000(87), 0	0.04-0.022	5.1-7.4	7.6 (0.0034)	No	Sì
2000(95), 0	0.02-0.029	NA-NA	0.8 (0.45)	No	No
4000(103), 0	0.017-0.014	1.9-NA	0.33 (0.71)	No	No
5 Ch.A-S	0.044-0.004	21.3-7.3 ($p < 0.05$)	3.65()	Sì	No
500(77), 0					
1000(85), 0	0.029-0.008	11.8-4.2	3.19 (0.062)	No	No
2000(93), 0	0.012-0.024	NA-NA	0.75 (0.48)	No	No
4000(101), 0	0.025-0.021	1.6-2.9	1.79 (0.19)	No	No

Frequenza tono(FM) [Hz], In- tensità [dB]	Segnale [uV] Rumore [uV]	SNR1 [dB] (p-value) IHS SNR2 [dB] (p-value) IHS	Fratio(p- value) Matlab	Risposta IHS	Risposta Matlab
5 Ch.B-D	0.013-0.01	1.8-NA	0.36 (0.7)	No	No
500(79), 0					
1000(87), 0	0.014-0.034	NA-NA	0.44 (0.64)	No	No
2000(95), 0	0.014-0.035	NA-NA	1.01 (0.38)	No	No
4000(103), 0	0.018-0.023	NA-2.5	0.92 (0.41)	No	No
5 Ch.B-S	0.015-0.011	2.8-0.6	0.68 (0.52)	No	No
500(77), 0					
1000(85), 0	0.006-0.018	NA-NA	0.11 (0.89)	No	No
2000(93), 0	0.024-0.007	10.4-2.4	1.3 (0.29)	No	No
4000(101), 0	0.017-0.01	5.0-NA	1.1 (0.35)	No	No
6 Ch.A-D	0.025-0.023	0.6-1.4	0.95 (0.4)	No	No
500(79), 0					
1000(87), 0	0.032-0.007	12.6-5.3	3.45 (0.052)	No	No
2000(95), 0	0.012-0.016	NA-NA	0.43 (0.65)	No	No
4000(103), 0	0.008-0.02	NA-NA	0.103 (0.9)	No	No
6 Ch.A-S	0.018-0.02	NA-NA	0.55 (0.58)	No	No
500(77), 0					
1000(85), 0	0.13-0.023	NA-NA	0.58 (0.56)	No	No
2000(93), 0	0.008-0.022	NA-NA	0.15 (0.86)	No	No
4000(101), 0	0.016-0.006	8.7-NA	0.97 (0.39)	No	No
6 Ch.B-D	0.008-0.03	NA-NA	0.13 (0.87)	No	No
500(79), 0					
1000(87), 0	0.027-0.01	8.8-2.2	1.41 (0.26)	No	No
2000(95), 0	0.008-0.01	NA-NA	0.14 (0.86)	No	No
4000(103), 0	0.016-0.044	NA-1.7	0.84 (0.44)	No	No
6 Ch.B-S	0.03-0.015	6.1-2.8	1.92 (0.17)	No	No
500(77), 0					
1000(85), 0	0.014-0.026	NA-NA	0.34 (0.71)	No	No
2000(93), 0	0.012-0.019	NA-NA	0.34 (0.71)	No	No
4000(101), 0	0.018-0.012	3.4-NA	0.8 (0.46)	No	No

5.5 Conclusioni

I risultati ricavati utilizzando il simulatore di risposte ASSR in generale hanno dato risultati conformi a ciò che viene riportato in letteratura. Ad ampiezza e fase del segnale simulato è stata volutamente sommata un'importante componente di rumore al fine di sottoporre all'algoritmo di rilevazione un tracciato il più possibile simile ad un'acquisizione di risposte ASSR reale, quindi un segnale variabile all'interno di uno stesso tracciato e non costante tra le varie simulazioni. I risultati ottenuti sono concordi per molti aspetti alle caratteristiche di dati reali. In primo luogo le ampiezze dello spettro alle frequenze dello stimolo sono proporzionali all'intensità, entro certi limiti, dello stimolo simulato nel dominio del tempo. Le fasi delle singole risposte ripetute, come ci si aspettava, in presenza di un segnale simulato sono maggiormente "coerenti" (PC elevata) rispetto a quelle in assenza di stimolo. Le prime si presentano concentrate all'incirca all'interno di un singolo quadrante del diagramma polare, le seconde sono distribuite in maniera uniforme per tutto l'arco dei radianti. Il simulatore, inoltre, emula correttamente l'attenuazione del rapporto segnale-rumore vicino alla soglia uditiva di un soggetto: essendo l'ampiezza dello spettro proporzionale (in maniera non lineare) all'ampiezza del segnale simulato, per intensità molto basse il segnale non viene rilevato oppure richiede un numero elevato di sweep da mediare. Dal confronto tra la performance di averaging pesato e non pesato si evidenzia che nessun miglioramento è stato apportato introducendo nella media i pesi del tracciato. Si nota che i pesi relativi alle diverse epoche hanno valori molto simili tra loro, per questo motivo l'utilizzo di averaging pesato non apporta alcun particolare miglioramento delle performance: mediare tracciati con varianza simile equivale a mediare dati in cui la varianza non viene presa in considerazione. Dai risultati delle simulazioni effettuate si evince che errori di tipo "falso-negativo" sono più elevati per test maggiormente conservativi, ovvero con valori di soglia di significatività più bassi. Ciò è dovuto al fatto che diminuendo la soglia di accettazione del p-value, il criterio di stop basato sulla rilevazione delle risposte risulta più restrittivo e aumentano le probabilità che il test termini per valori del rumore residuo molto bassi, determinati dalla soglia prefissata del rumore residuo. L'ipotesi su cui si fondano questi criteri di arresto è quella per cui, per evitare che l'acquisizione continui per un periodo di tempo troppo lungo, si suppone che al di sotto di una certa soglia di rumore residuo il segnale, se presente, dovrebbe poter essere rilevato dai test statistici, in caso contrario il test termina supponendo che, anche riducendo ulteriormente il rumore, non verrà rilevata alcuna risposta nelle successive acquisizioni. Dunque se si volesse rendere il test molto più conservativo, per evitare che false risposte vengano rilevate, si dovrebbe diminuire sia la soglia del p-value sia la soglia del rumore residuo, tenendo presente che questo aumenterà i tempi di rilevazione e quindi la durata di un test.

Ulteriori simulazioni hanno dimostrato che, in presenza di stimoli simulati, l'andamento del p-value oscilla prima di assestarsi definitivamente, mentre nel caso di analisi di rumore EEG senza alcuno stimolo, il valore della significatività esegue oscillazioni ampie per tutto l'arco dell'acquisizione avvicinandosi e in certi casi superando la soglia di significatività per poi tornare

a valori elevati. Questa condizione ha determinato l'introduzione di un criterio di stabilità per valutare la stabilità del p-value. Aumentando il numero di sweep significative per la rilevazione delle risposte da 0 a 4, si è osservata una notevole riduzione degli errori di tipo falso-positivo. Una possibile evoluzione del lavoro svolto in questa tesi è quella di incorporare nelle analisi in frequenza le informazioni contenute nelle armoniche successive alla fondamentale. Questa tecnica ha dimostrato ottenere migliori risultati rispetto alle analisi che coinvolgono la sola frequenza fondamentale ed è inoltre in grado di ridurre i tempi di rilevazione durante l'esame. Inoltre uno step successivo potrebbe essere quello di testare l'algoritmo per soggetti con diverse tipologie di ipoacusia, diverse età e in generale per differenti condizioni di acquisizione che mettano in luce la variabilità dovuta ai soggetti e dovuta alla tipologia di stimoli inferti.

Appendice A

Risultati ottenuti nelle simulazioni

In questa appendice vengono raccolti dati relativi a test effettuati successivamente alla fase di implementazione dell'algoritmo di simulazione e rilevazione di segnali di stato stazionario. Nelle tabelle vengono mostrati, dall'alto verso il basso e per ogni gruppo di dieci simulazioni, il numero della simulazione (*Simulazione*), il numero di sweep mediate prima dell'arresto automatico (*N.sweep*), l'esito del test (*Esito* pari a '1' se il picco è stato rilevato, '0' se il test si è fermato per aver raggiunto la soglia del rumore e il picco non viene trovato), l'indice della statistica di Fisher ed il relativo livello di significatività (*Fratio(p-value)*) ed infine l'indice della coerenza di fase con il corrispondente p-value (*PC(p-value)*). Il primo test eseguito, riguardante le Tabelle A.1 e A.2, comprende 100 simulazioni caratterizzate dai seguenti parametri:

- Ampiezza sinusoide (simulatore) = 60 nV;
- Frequenza sinusoide = 40 Hz;
- Soglia rumore residuo = 5 nV;
- Sweep significative per l'accettazione del test = 4
- soglia p-value = 0.03

La percentuale di *error rate* corrisponde a 8% (8 risposte non rilevate su 100), mentre la media di sweep mediate di 18.95.

Il secondo test (Tabelle A.3 e A.4) è caratterizzato dagli stessi parametri eccetto per la soglia di significatività del test pari allo 0.05. La percentuale di *error rate* è del 5% e la media di sweep pari a 16.6.

Il terzo test (Tabelle A.5 e A.6) viene eseguito in assenza di stimolo, più precisamente con una sinusoide alla frequenza di 40 Hz con ampiezza nulla. Il numero di sweep significative richieste per accettare il test è pari a 0. Nel successivo test (Tabelle A.7 e A.8) invece questo numero viene impostato a 4. Le percentuali di *false detection* sono rispettivamente del 24% e 0%.

Tabella A.1: Tabella dati 1. Primo test con simulazioni caratterizzate da una soglia per il p-value pari allo 0.03

Simulazione	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N.sweep	20	9	26	16	9	10	18	25	14	18
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	7.1(0.001)	5.2(0.006)	7.1(0.001)	5.3(0.006)	7.5(7e-4)	9.4(1e-4)	6.9(0.001)	5.1(0.007)	4.6(0.011)	4.2(0.016)
PC(p_{value})	0.4(0.020)	0.7(0.009)	0.5(2e-4)	0.6(0.003)	0.9(0.0002)	0.6(0.026)	0.6(0.001)	0.5(0.0015)	0.4(0.07)	0.4(0.024)
Simulazione	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N.sweep	18	29	34	17	11	20	6	31	22	15
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	4.4(0.013)	6.2(0.002)	6.4(0.002)	4.6(0.01)	8.9(0.00019)	4.4(0.013)	12.6(6e-006)	3.9(0.02)	6.6(0.0015)	4.3(0.014)
PC(p_{value})	0.7(1e-4)	0.4(0.009)	0.4(8e-4)	0.6(0.002)	0.8(0.0004)	0.4(0.028)	0.9(0.002)	0.3(0.067)	0.5(0.002)	0.3(0.23)
Simulazione	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
N.sweep	32	24	25	15	33	9	15	29	23	10
Esito	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	6.4(0.002)	3.8(0.023)	5.5(0.0044)	5.8(0.0033)	3.2(0.043)	4.8(0.008)	7.7(6e-4)	5.6(0.004)	4.4(0.013)	8.5(3e-4)
PC(p_{value})	0.4(0.012)	0.5(0.001)	0.5(0.0015)	0.6(0.0053)	0.4(0.002)	0.6(0.023)	0.5(0.023)	0.4(0.0179)	0.2(0.180)	0.7(0.008)
Simulazione	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
N.sweep	25	36	11	15	8	9	24	8	27	7
Esito	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	4.4(0.013)	2.1(0.127)	6.2(0.002)	6.5(0.002)	5.1(0.007)	6.8(0.001)	7.6(6e-4)	4.0(0.02)	5.7(0.0038)	7.4(7e-4)
PC(p_{value})	0.4(0.026)	0.3(0.037)	0.6(0.014)	0.5(0.016)	0.5(0.19)	0.6(0.020)	0.5(0.002)	0.7(0.016)	0.3(0.044)	0.8(0.003)
Simulazione	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
N.sweep	18	14	17	26	16	14	18	14	31	9
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Fratio(p_{value})	5.2(0.006)	7.5(7e-4)	8.2(3e-4)	6.5(0.002)	9.5(1e-4)	8.3(3e-4)	4.0(0.019)	8.2(4e-4)	2.5(0.084)	8.1(4e-4)
PC(p_{value})	0.6(0.001)	0.5(0.027)	0.6(0.004)	0.4(0.011)	0.5(0.012)	0.7(7e-4)	0.5(0.003)	0.5(0.026)	0.3(0.088)	0.7(0.003)

Tabella A.2: Tabella dati 2. Primo test con simulazioni caratterizzate da una soglia per il p-value pari allo 0.03

Simulazione	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
N.sweep	25	5	35	23	14	18	28	9	10	13
Esito	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	5.4(0.005)	4.9(0.008)	3.5(0.030)	8.1(0.0004)	12(9e-6)	4.1(0.017)	5.6(0.004)	6.5(0.002)	4.6(0.010)	7.4(7e-4)
PC(p_{value})	0.5(0.002)	0.7(0.085)	0.3(0.018)	0.5(0.001)	0.6(0.002)	0.4(0.065)	0.6(1e-5)	0.7(0.008)	0.4(0.21)	0.6(0.013)
Simulazione	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
N.sweep	9	23	35	11	15	32	38	26	10	20
Esito	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
Fratio(p_{value})	9.2(1e-4)	4.7(0.01)	4.5(0.011)	5.1(0.0065)	5.7(0.004)	4.3(0.015)	3.1(0.048)	5.9(0.003)	4.0(0.019)	3.9(0.020)
PC(p_{value})	0.9(8e-6)	0.3(0.07)	0.3(0.081)	0.6(0.008)	0.5(0.012)	0.3(0.039)	0.4(0.003)	0.5(0.001)	0.5(0.046)	0.4(0.050)
Simulazione	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
N.sweep	22	9	27	13	22	12	13	8	34	20
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Fratio(p_{value})	8.0(0.0004)	8.5(3e-4)	6.4(0.002)	4.6(0.011)	5.5(0.004)	4.0(0.019)	9.4(1e-4)	7.6(6e-4)	3.2(0.041)	10.1(5e-5)
PC(p_{value})	0.5(0.001)	0.6(0.021)	0.5(7e-4)	0.6(0.013)	0.4(0.026)	0.5(0.022)	0.5(0.037)	0.7(0.012)	0.2(0.143)	0.7(7e-6)
Simulazione	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
N.sweep	25	16	18	13	8	13	28	23	7	26
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	5.1(0.006)	8.0(4e-4)	5.5(0.004)	6.6(0.002)	8.1(4e-4)	5.8(0.003)	6.4(0.002)	6.0(0.003)	4.7(0.01)	5.2(0.006)
PC(p_{value})	0.6(7e-5)	0.6(0.002)	0.5(0.015)	0.7(0.0004)	0.8(0.002)	0.7(4e-4)	0.3(0.029)	0.5(0.0005)	0.5(0.17)	0.4(0.02)
Simulazione	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
N.sweep	21	34	40	17	13	28	5	20	12	19
Esito	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	5.2(0.0059)	4.6(0.011)	4.3(0.015)	7.7(6e-4)	5.6(0.004)	6.5(0.002)	4.6(0.011)	7.0(0.001)	9.1(1e-4)	7.0(0.001)
PC(p_{value})	0.5(0.003)	0.3(0.021)	0.5(7e-5)	0.6(0.002)	0.7(0.0004)	0.4(0.017)	0.9(0.015)	0.6(0.0009)	0.8(0.0002)	0.5(0.003)

Tabella A.3: Tabella dati 2

Simulazione	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N.sweep	5	19	21	10	31	28	17	16	12	7
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	7.3(0.0008)	3.4(0.034)	6.9(0.0012)	4.8(0.0087)	3.7(0.027)	4.5(0.012)	3.9(0.022)	3.5(0.032)	7.8(0.0005)	5.3(0.006)
PC(p_{value})	0.8(0.037)	0.3(0.118)	0.4(0.018)	0.8(0.0005)	0.4(0.018)	0.3(0.12)	0.4(0.071)	0.6(0.0042)	0.5(0.025)	0.4(0.36)
Simulazione	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N.sweep	11	16	25	22	8	10	24	12	29	40
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Fratio(p_{value})	3.9(0.021)	6.6(0.002)	4.2(0.016)	4.2(0.016)	7.3(0.0008)	4.6(0.012)	6.3(0.002)	3.9(0.021)	3.7(0.027)	2.2(0.11)
PC(p_{value})	0.5(0.097)	0.6(0.005)	0.5(0.004)	0.4(0.032)	0.8(0.002)	0.4(0.25)	0.4(0.011)	0.5(0.038)	0.4(0.013)	0.4(0.005)
Simulazione	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
N.sweep	16	33	11	7	6	18	26	13	14	17
Esito	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
Fratio(p_{value})	4.02(0.019)	6.7(0.001)	5.1(0.007)	6.9(0.001)	7.3(8e-4)	8.1(3e-4)	4.8(0.009)	4.0(0.019)	4.3(0.015)	4.5(0.012)
PC(p_{value})	0.3(0.28)	0.5(3e-5)	0.9(2e-5)	0.8(0.003)	0.9(5e-4)	0.4(0.038)	0.4(0.005)	0.5(0.032)	0.6(0.005)	0.5(0.02)
Simulazione	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
N.sweep	9	10	12	34	25	7	5	37	6	6
Esito	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Fratio(p_{value})	3.8(0.024)	3.2(0.042)	4.9(0.008)	4.4(0.013)	5.5(0.005)	5.6(0.004)	5.1(0.007)	3.8(0.024)	4.4(0.013)	6.6(0.002)
PC(p_{value})	0.6(0.057)	0.4(0.13)	0.7(0.002)	0.4(0.002)	0.4(0.005)	0.7(0.019)	1.(0.001)	0.4(0.008)	0.8(0.018)	0.8(0.005)
Simulazione	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
N.sweep	15	35	11	11	28	8	20	15	10	32
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Fratio(p_{value})	4.2(0.015)	4.1(0.018)	3.2(0.041)	3.4(0.036)	3.5(0.032)	7.1(0.001)	5.0(0.007)	7.9(4e-4)	3.8(0.024)	2.3(0.10)
PC(p_{value})	0.5(0.019)	0.4(0.002)	0.2(0.55)	0.4(0.15)	0.4(0.003)	0.9(3e-4)	0.4(0.040)	0.7(7e-5)	0.6(0.012)	0.2(0.26)

Tabella A.4: Tabella dati 2

Simulazione	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
N.sweep	26	13	22	9	6	11	18	37	8	16
Esito	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Fratio(p_{value})	4.2(0.016)	4.8(0.009)	4.9(0.008)	7.1(0.001)	4.2(0.016)	3.1(0.048)	4.5(0.011)	2.7(0.068)	4.0(0.020)	8.4(3e-4)
PC(p_{value})	0.5(0.002)	0.6(0.008)	0.3(0.088)	0.7(0.01)	0.8(0.018)	0.6(0.019)	0.5(0.007)	0.3(0.017)	0.7(0.014)	0.7(3e-4)
Simulazione	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
N.sweep	13	5	20	15	11	11	21	26	5	17
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	5.3(0.005)	4.9(0.008)	5.2(0.006)	7.9(4e-4)	3.9(0.021)	3.1(0.045)	4.9(0.008)	4.7(0.01)	5.7(0.004)	4.6(0.011)
PC(p_{value})	0.6(0.007)	0.6(0.18)	0.4(0.026)	0.7(2e-4)	0.5(0.075)	0.6(0.015)	0.3(0.10)	0.4(0.004)	0.7(0.106)	0.4(0.041)
Simulazione	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
N.sweep	21	20	11	11	22	13	17	12	27	15
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	4.6(0.010)	4.9(0.008)	4.7(0.010)	3.6(0.029)	3.5(0.033)	3.6(0.028)	6.4(0.002)	5.0(0.007)	4.8(0.009)	3.6(0.028)
PC(p_{value})	0.4(0.024)	0.5(0.003)	0.4(0.193)	0.4(0.178)	0.4(0.042)	0.4(0.110)	0.6(0.002)	0.7(5e-4)	0.4(0.003)	0.5(0.032)
Simulazione	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
N.sweep	22	15	17	30	16	20	9	12	12	8
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	4.8(0.009)	5.8(0.003)	4.2(0.017)	5.7(0.004)	4.5(0.012)	7.6(6e-4)	10.2(5e-5)	5.3(0.005)	5.0(0.008)	6.7(0.001)
PC(p_{value})	0.4(0.016)	0.6(0.004)	0.4(0.041)	0.4(0.014)	0.5(0.024)	0.4(0.024)	0.8(3e-4)	0.6(0.014)	0.7(3e-4)	0.6(0.056)
Simulazione	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
N.sweep	13	13	6	18	20	22	24	16	11	17
Esito	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fratio(p_{value})	5.3(0.006)	6.9(0.00116)	4.3(0.015)	6.3(0.002)	4.7(0.010)	7.3(8e-4)	4.8(0.009)	7.3(8e-4)	5.9(0.003)	8.6(2e-4)
PC(p_{value})	0.8(1e-4)	0.6(0.006)	0.8(0.007)	0.5(0.020)	0.4(0.030)	0.5(0.001)	0.4(0.034)	0.6(0.001)	0.8(6e-5)	0.6(0.004)

Tabella A.5: Tabella dati 3

Simulazione	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N.sweep	35	34	3	38	12	23	1	6	37	32
Esito	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Fratio(p_{value})	0.21(0.81)	0.13(0.88)	5.17(0.01)	0.86(0.42)	3.79(0.02)	3.61(0.03)	3.93(0.02)	4.11(0.02)	1.53(0.22)	0.90(0.41)
PC(p_{value})	0.12(0.61)	0.21(0.24)	0.68(0.27)	0.17(0.35)	0.43(0.10)	0.46(0.01)	1.00(0.51)	0.63(0.09)	0.26(0.07)	0.07(0.87)
Simulazione	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N.sweep	36	38	1	31	7	34	35	34	34	37
Esito	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	3.11(0.05)	0.91(0.41)	3.83(0.02)	2.97(0.05)	3.72(0.03)	0.95(0.39)	0.30(0.74)	1.67(0.19)	0.70(0.50)	1.53(0.22)
PC(p_{value})	0.24(0.12)	0.12(0.58)	1.00(0.51)	0.20(0.28)	0.37(0.39)	0.19(0.30)	0.05(0.92)	0.12(0.61)	0.09(0.75)	0.24(0.12)
Simulazione	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
N.sweep	40	36	39	33	40	5	2	32	34	37
Esito	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Fratio(p_{value})	1.46(0.23)	0.48(0.62)	1.80(0.17)	0.75(0.47)	0.47(0.63)	3.83(0.02)	3.92(0.02)	0.10(0.90)	1.47(0.23)	2.51(0.08)
PC(p_{value})	0.18(0.26)	0.12(0.62)	0.24(0.11)	0.10(0.73)	0.12(0.56)	0.64(0.13)	0.82(0.30)	0.08(0.83)	0.15(0.48)	0.18(0.32)
Simulazione	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
N.sweep	31	36	33	41	37	38	15	2	37	34
Esito	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Fratio(p_{value})	1.06(0.35)	0.35(0.71)	0.18(0.84)	0.15(0.86)	0.02(0.98)	1.15(0.32)	3.63(0.03)	3.64(0.03)	1.93(0.15)	1.13(0.32)
PC(p_{value})	0.08(0.81)	0.05(0.93)	0.08(0.82)	0.17(0.32)	0.03(0.98)	0.14(0.47)	0.47(0.03)	0.99(0.15)	0.20(0.22)	0.12(0.60)
Simulazione	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
N.sweep	37	40	42	35	30	31	1	2	33	39
Esito	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Fratio(p_{value})	1.03(0.36)	2.46(0.09)	0.79(0.45)	2.40(0.09)	0.12(0.89)	0.56(0.57)	4.91(0.01)	4.93(0.01)	0.89(0.41)	1.38(0.25)
PC(p_{value})	0.28(0.05)	0.07(0.81)	0.17(0.29)	0.10(0.69)	0.16(0.45)	0.16(0.45)	1.00(0.51)	0.98(0.15)	0.20(0.26)	0.23(0.13)

Tabella A.6: Tabella dati 3

Simulazione	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
N.sweep	33	31	34	38	30	34	24	36	38	10
Esito	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Fratio(p_{value})	0.71(0.49)	2.03(0.13)	0.49(0.61)	0.40(0.67)	2.21(0.11)	0.02(0.98)	4.45(0.01)	0.85(0.43)	2.32(0.10)	4.38(0.01)
PC(p_{value})	0.14(0.51)	0.15(0.49)	0.13(0.59)	0.10(0.66)	0.29(0.08)	0.09(0.76)	0.37(0.03)	0.12(0.61)	0.13(0.53)	0.57(0.03)
Simulazione	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
N.sweep	35	32	37	41	35	33	38	30	31	37
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.13(0.88)	0.84(0.43)	0.20(0.82)	1.68(0.19)	0.62(0.54)	0.73(0.48)	0.78(0.46)	0.94(0.39)	1.12(0.33)	0.35(0.70)
PC(p_{value})	0.11(0.67)	0.09(0.76)	0.06(0.88)	0.14(0.43)	0.12(0.60)	0.03(0.96)	0.10(0.70)	0.14(0.58)	0.30(0.06)	0.12(0.60)
Simulazione	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
N.sweep	8	36	33	38	35	1	41	20	5	8
Esito	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1
Fratio(p_{value})	3.91(0.02)	0.44(0.64)	0.93(0.40)	0.96(0.38)	0.56(0.57)	4.37(0.01)	1.87(0.16)	5.03(0.01)	5.46(0.00)	3.61(0.03)
PC(p_{value})	0.45(0.20)	0.19(0.29)	0.26(0.11)	0.13(0.51)	0.16(0.43)	1.00(0.51)	0.23(0.12)	0.54(0.00)	0.83(0.02)	0.42(0.25)
Simulazione	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
N.sweep	34	37	35	43	35	38	3	36	1	35
Esito	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Fratio(p_{value})	0.21(0.81)	1.86(0.16)	0.56(0.57)	0.53(0.59)	0.14(0.87)	1.36(0.26)	4.51(0.01)	0.80(0.45)	4.55(0.01)	1.27(0.28)
PC(p_{value})	0.09(0.75)	0.10(0.67)	0.14(0.49)	0.20(0.18)	0.13(0.57)	0.16(0.39)	0.91(0.07)	0.10(0.69)	1.00(0.51)	0.14(0.49)
Simulazione	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
N.sweep	32	36	35	33	35	30	35	43	8	27
Esito	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Fratio(p_{value})	0.02(0.98)	2.24(0.11)	0.44(0.65)	0.39(0.68)	1.37(0.26)	3.67(0.03)	0.68(0.51)	0.69(0.50)	4.41(0.01)	0.05(0.95)
PC(p_{value})	0.09(0.76)	0.15(0.46)	0.13(0.55)	0.08(0.81)	0.19(0.28)	0.21(0.27)	0.06(0.88)	0.06(0.84)	0.76(0.01)	0.05(0.95)

Tabella A.7: Tabella dati 4

Simulazione	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N.sweep	37	34	33	32	38	36	32	31	34	34
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.44(0.65)	0.70(0.50)	0.24(0.79)	1.39(0.25)	3.44(0.03)	0.33(0.72)	0.031(0.97)	3.12(0.05)	0.70(0.50)	2.29(0.10)
PC(p_{value})	0.02(0.99)	0.17(0.39)	0.19(0.29)	0.31(0.04)	0.24(0.10)	0.10(0.72)	0.17(0.39)	0.14(0.57)	0.13(0.57)	0.24(0.15)
Simulazione	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N.sweep	39	36	44	37	36	41	38	31	34	40
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.21(0.81)	0.07(0.93)	3.03(0.05)	3.3(0.04)	0.65(0.52)	0.29(0.75)	0.02(0.98)	0.19(0.83)	1.43(0.24)	0.29(0.75)
PC(p_{value})	0.06(0.87)	0.14(0.5)	0.08(0.73)	0.19(0.28)	0.14(0.51)	0.13(0.52)	0.06(0.88)	0.04(0.94)	0.13(0.57)	0.09(0.72)
Simulazione	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
N.sweep	37	37	35	34	33	31	39	34	35	37
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.1(0.9)	0.03(0.97)	1.02(0.36)	0.71(0.49)	0.62(0.54)	1.95(0.14)	0.11(0.9)	1.7(0.18)	0.06(0.94)	0.69(0.5)
PC(p_{value})	0.09(0.73)	0.07(0.83)	0.12(0.63)	0.1(0.72)	0.16(0.45)	0.23(0.2)	0.04(0.95)	0.23(0.16)	0.02(0.98)	0.11(0.63)
Simulazione	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
N.sweep	32	38	32	38	35	35	31	30	37	34
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	1.6(0.2)	0.63(0.53)	0.23(0.79)	1.57(0.21)	3.78(0.02)	0.47(0.63)	1.18(0.31)	1.16(0.32)	0.58(0.56)	0.2(0.82)
PC(p_{value})	0.16(0.45)	0.28(0.05)	0.16(0.46)	0.06(0.89)	0.34(0.02)	0.14(0.53)	0.15(0.52)	0.17(0.41)	0.02(0.98)	0.15(0.48)
Simulazione	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
N.sweep	40	38	30	41	31	38	34	44	34	32
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.99(0.37)	0.15(0.86)	4.89(0.01)	0.57(0.57)	2.34(0.1)	0.11(0.89)	1.29(0.28)	0.84(0.43)	0.44(0.64)	0.09(0.91)
PC(p_{value})	0.22(0.14)	0.09(0.74)	0.43(0)	0.11(0.61)	0.33(0.03)	0.14(0.47)	0.27(0.08)	0.22(0.11)	0.13(0.56)	0.08(0.8)

Tabella A.8: Tabella dati 4

Simulazione	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
N.sweep	41	34	37	35	36	30	47	37	32	37
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.7(0.5)	1.29(0.28)	2.33(0.1)	0.88(0.41)	0.36(0.7)	2.64(0.07)	0.25(0.78)	0.52(0.59)	2.1(0.12)	1.51(0.22)
PC(p_{value})	0.04(0.94)	0.13(0.58)	0.22(0.16)	0.25(0.1)	0.28(0.06)	0.26(0.14)	0.07(0.78)	0.13(0.55)	0.2(0.29)	0.22(0.18)
Simulazione	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
N.sweep	36	38	29	32	34	39	40	35	39	36
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.98(0.38)	1.12(0.33)	0.65(0.52)	0.48(0.62)	1.19(0.31)	0.49(0.61)	1.75(0.18)	0.17(0.85)	1.05(0.35)	0.29(0.75)
PC(p_{value})	0.21(0.21)	0.08(0.79)	0.12(0.65)	0.09(0.78)	0.27(0.08)	0.05(0.91)	0.2(0.21)	0.04(0.95)	0.18(0.27)	0.04(0.94)
Simulazione	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
N.sweep	33	34	40	39	36	31	38	35	34	30
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.19(0.83)	0.04(0.96)	0.63(0.53)	1.38(0.25)	0.22(0.8)	0.54(0.58)	0.33(0.72)	0.09(0.92)	1.63(0.2)	0.68(0.51)
PC(p_{value})	0.22(0.21)	0.1(0.72)	0.11(0.59)	0.26(0.07)	0.06(0.89)	0.13(0.59)	0.06(0.89)	0.09(0.73)	0.17(0.39)	0.25(0.16)
Simulazione	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
N.sweep	38	38	34	35	41	29	31	35	36	38
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	0.84(0.43)	0.11(0.9)	1.4(0.25)	0.29(0.75)	0.72(0.49)	1.29(0.28)	0.67(0.51)	1.09(0.34)	0.46(0.63)	0.27(0.76)
PC(p_{value})	0.18(0.29)	0.12(0.6)	0.23(0.17)	0.07(0.86)	0.24(0.09)	0.22(0.24)	0.08(0.82)	0.13(0.53)	0.12(0.59)	0.21(0.17)
Simulazione	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
N.sweep	31	36	38	32	35	36	32	34	35	33
Esito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fratio(p_{value})	2.95(0.05)	2.71(0.07)	0.21(0.81)	0.14(0.87)	0.47(0.62)	1.84(0.16)	0.05(0.96)	1.7(0.19)	2.33(0.1)	2.36(0.1)
PC(p_{value})	0.24(0.16)	0.26(0.09)	0.15(0.45)	0.15(0.48)	0.07(0.84)	0.28(0.05)	0.09(0.76)	0.12(0.61)	0.23(0.16)	0.24(0.16)

Acronimi

ABR	Auditory Brainstem Responses. Potenziali evocati del tronco encefalico.
AC	Air Conduction. Conduzione per via aerea.
AEP	Auditory Evoked Potentials. Potenziali evocati uditivi.
AIC	Akaike's Information Criterion. Criterio d'informazione di Akaike.
AM	Amplitude Modulation.
AR	Auto-Regressive model. Modello auto-regressivo.
ASSR	Auditory Steady-State Response. Potenziali evocati in stato stazionario.
BC	Bone Conduction. Conduzione per via ossea.
CF	Carrier Frequency. Frequenza portante.
DPOAE	Distortion-Product Otoacoustic Emissions. Prodotti otoacustici di distorsione.
EEG	Elettroencefalogramma.
FFT	Fast Fourier Transform.
FM	Frequency Modulation. Modulazione in frequenza.
fMRI	Functional magnetic resonance imaging. Risonanza magnetica funzionale.
FPE	Final Prediction Error.
IAFM	Independent Amplitude and Frequency Modulation. Modulazione mista indipendente in ampiezza e in frequenza.
MEG	Magnetoencephalography. Magnetoencefalografia.
MF	Modulation Frequency. Frequenza di modulazione.
MLR	Middle Latency auditory evoked Response. Potenziali evocati a media latenza.

MM	Mixed Modulation. Modulazione mista.
MSC	Magnitude-Squared-Coherence (indice statistico).
OAE	Otoacoustic Emissions. Emissioni otoacustiche.
PC	Phase Coherence. Coerenza di fase.
PdA	Potenziale d'Azione.
PE	Potenziale evocato.
PTA	Puretone Audiometry. Audiometria tonale.
RSG	Repeating sequence gated tone.
SD	Standard Deviation. Deviazione standard.
SNR	Signal-to-Noise Ratio. Rapporto segnale-rumore
SOAE	Spontaneous Otoacoustic Emissions. Emissioni otoacustiche spontanee.
TEOAE	Transient-Evoked Otoacoustic Emissions. Emissioni otoacustiche provocate da stimoli transienti.

Bibliografia

- [1] Cebulla M, Stürzebecher E, Elberling C (2006). Objective detection of Auditory Steady-State Responses: comparison of one-sample and q-sample tests. *J Am Acad Audiol* 17:93-103.
- [2] Dobie RA, Wilson MJ (1989). Analysis of Auditory Evoked Potentials by Magnitude-Squared Coherence. *Ear & Hearing Vol. 10, No. 1*.
- [3] Elberling C, Don M, Cebulla M, Stürzebecher E (2007). Auditory steady-state responses to chirp stimuli based on cochlear traveling wave delay. *Journal of Acoustical Society of America* 122(5):2772-2785.
- [4] Fisher NI. *Statistical analysis of circular data*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
- [5] Grandori F, Martini A. *Potenziali Evocati Uditivi. Basi teoriche e applicazioni cliniche*. Padova: Piccin, 1995.
- [6] John MS, Picton TW (2000). MASTER: a Windows program for recording multiple auditory steady-state responses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 61:125-150.
- [7] John MS, Dimitrijevic A, Picton TW (2001). Weighted averaging of steady-state responses. *Clinical Neurophysiology* 112:555-562.
- [8] Johnson TA, Brown CJ (2005). Threshold prediction using the auditory steady-state response and the tone burst auditory brain stem response: a within-subject comparison. *Ear & Hearing* 26:559-576.
- [9] Katz J. A cura di Martini A. *Trattato di Audiologia Clinica - Vol I e Vol II*. Padova: Piccin, 1994.
- [10] Katz J. *Handbook of Clinical Audiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
- [11] Korczak P, Smart J, Delgado R, Strobel TM, Bradford C (2012). Auditory Steady-State Responses. *Am Acad Audiol* 23:146-170.
- [12] Luts H, Van Dun B, Alaerts J, Wouters J (2008). The influence of the detection paradigm in recording auditory steady-state responses. *Ear & Hearing* 29:638-650

- [13] Luts H, Wouters J (2005). Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. *International Journal of Audiology* 44: 244-253.
- [14] Pasqualino A, Panattoni GL. *Anatomia Umana*. Torino: Utet, 2002.
- [15] Pérez-Abalo MC , Rodríguez E, Sánchez M, Santos E, Torres-Fortuny A (2013). New system for neonatal hearing screening based on auditory steady state responses. *J Med Eng Technol* 37(6):368-374.
- [16] Perez-Abalo MC, Savio G, Torres A, Martín V, Rodríguez E, Galán L (2001). Steady state responses to multiple amplitude-modulated tones: an optimized method to test frequency-specific thresholds in hearing-impaired children and normal-hearing subjects. *Ear & Hearing* 22:200-211.
- [17] Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D (2003). Human auditory steady-state responses. *International Journal of Audiology* 42:177-219.
- [18] Picton TW, Dimitrijevic A, John MS, Van Roon P (2001). The use of phase in the detection of auditory steady-state responses. *Clinical Neurophysiology* 112:169-1711.
- [19] Polimeni A, Filipo R, Iannetti G, Pivetti P. *Manuale di patologia degli organi di senso* Milano: EDRA LSWR, 2014.
- [20] Rance G. *Auditory Steady-State Response. Generation, Recording and Clinical Applications* San Diego: Plural Publishing, 2008.
- [21] Rance G, Roper R, Symons L, Moody LJ, Poulis C, Dourlay M, Kelly T (2005). Hearing Threshold Estimation in Infants Using Auditory Steady-State Responses. *J Am Acad Audiol* 16:291-300.
- [22] Savio G, Perez-Abalo MC, Gaya J, Hernandez O, Mijares E (2006). Test accuracy and prognostic validity of multiple auditory steady state responses for targeted hearing screening. *International Journal of Audiology* 45:109-120.
- [23] Torres Fortuny A, Perez-Abalo MC, Sotero Diaz RC, Rodríguez LR, Dávila ER, García LG, Suarez EE (2011). Stopping Criteria for Averaging the Multiple Auditory Steady-State Response. *Acta Otorrinolaringol Esp* 62(3):173-180.
- [24] Wilding T, McKay C, Baker R, Kluk K (2012). Auditory Steady State Responses in Normal-Hearing and Hearing-Impaired Adults: An Analysis of Between-Session Amplitude and Latency Repeatability, Test Time, and F Ratio Detection Paradigms. *Ear Hear* 33(2): 267-278.

Ringraziamenti

Il mio primo ringraziamento va alla famiglia, ai miei genitori e ad Elisa che mi hanno sostenuto e incoraggiato in questi anni di studio.

Devo al loro prezioso supporto il fatto di aver raggiunto questo importante traguardo.

A Francesco che ha reso questo cammino più piacevole e che con pazienza ha saputo star-mi accanto in ogni circostanza.

Un ringraziamento va al Prof. Sparacino grazie al quale ho potuto svolgere questa tesi di laurea. Un grazie di cuore a tutte le persone che, presso l'azienda Inventis, mi hanno accolto con grande affetto e simpatia. In particolare a Roberta ed Elisa che con cura e attenzione mi hanno accompagnato in questi mesi di tesi.

Un grazie va certamente a tutti gli amici che hanno dato, ognuno in maniera diversa, il loro contributo per aiutarmi a raggiungere a questa tappa importante. Agli amici che mi guidano e consigliano fin dall'infanzia, ai compagni con cui ho condiviso le avventure durante gli anni del liceo e a quelli incontrati in questi anni di studi universitari.