



**Università degli studi di Padova
Facoltà di Ingegneria**

**SVILUPPO DI UN SISTEMA PER
L'ACQUISIZIONE E L'ELABORAZIONE
DEI POTENZIALI EVOCATI UDITIVI**

Laureanda: Michela Zanotto

Docente Relatore: Alfredo Ruggeri

Correlatore: Andrea Tiso

**Laurea Magistrale in Bioingegneria
Anno Accademico 2011/2012**

Indice

Sommario

1 L'apparato uditivo

1.1 Anatomofisiologia dell'apparato uditivo

1.2 Le vie uditive centrali

2 Le risposte evocate troncoencefaliche (ABR)

2.1 Potenziali evocati uditivi

2.2 Introduzione alle ABR

2.3 Procedura d'esame per la registrazione

2.4 Configurazione dei parametri di stimolazione

2.5 Influenza delle variabili del soggetto

2.6 Influenza del sistema di registrazione

3 Sistema di acquisizione

3.1 Stimolazione

3.1.1 Componenti hardware

3.1.2 Software

3.2 Acquisizione

3.2.1 Componenti hardware

3.2.2 Software

3.2.3 Sincronizzazione con la stimolazione

3.2.4 Elaborazione dei dati

3.2.5 Salvataggio dei dati

3.3 Calibrazione

3.3.1 Calibrazione del sistema di stimolazione

3.3.2 Calibrazione del sistema di acquisizione

4 Risultati e conclusioni

4.1 Discussione dei risultati

4.2 Conclusioni

Bibliografia

Indice delle figure

Figura 1 Orecchio umano e sua suddivisione in orecchio esterno, medio e interno.

Figura 2 L'orecchio medio.

Figura 3 L'orecchio interno.

Figura 4 Le vie uditive centrali.

Figura 5 Tracciato ABR in un soggetto sano.

Figura 6 Segnale in uscita dal trasduttore e la sua risposta in frequenza.

Figura 7 Andamento nel tempo di un click filtrato (A) e di un tone burst (B).

Figura 8 Rappresentazione schematica di un amplificatore operazionale, dove VIN e VI rappresentano rispettivamente l'ingresso non invertente e quello invertente, VO l'uscita, VCC la tensione di alimentazione.

Figura 9 Amplificatore strumentale.

Figura 10 Andamento della media sincrona delle risposte evocate ABR al crescere del numero di sweep mediate.

Figura 11 Interfaccia sviluppata.

Figura 12 E-A-RTONE GOLD 3A.

Figura 13 Risposta in frequenza degli apparecchi endoauricolari E-A-RTONE GOLD 3A.

Figura 14 Rappresentazione schematica del SecondaryBuffer.

Figura 15 Elettrodi a coppa d'argento.

Figura 16 Posizionamento degli elettrodi.

Figura 17 Bioamplificatore utilizzato.

Figura 18 Schema del meccanismo di sincronizzazione utilizzato.

Figura 19 Impulso elettrico rettangolare di riferimento.

Figura 20 Illustrazione del metodo di misura dei livelli equivalenti del segnale picco-picco.

Figura 21 Acquisizione 1: media sincrona di 2000 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 1.

Figura 22 Acquisizione 2: media sincrona di 2000 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 2.

Figura 23 Acquisizione 3: media sincrona di 500 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 3.

Figura 24 Acquisizione 4: media sincrona di 700 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 4.

Indice delle tabelle

Tabella 1 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 1.

Tabella 2 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 2.

Tabella 3 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 3.

Tabella 4 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 4.

Sommario

Nella pratica clinica lo studio dei potenziali evocati uditivi è ampiamente utilizzato per indagare la funzionalità e l'integrità del sistema uditivo. Essi permettono l'acquisizione delle risposte evocate da specifici stimoli sonori, a diversi livelli della periferia uditiva, mediante un test non invasivo e che non richiede alcuna collaborazione da parte del paziente. Tra questi rivestono particolare importanza le risposte ABR (*Auditory Brainstem Response*), che si presentano entro i primi 10-12 ms dallo stimolo, e riflettono la risposta evocata misurabile a livello del tronco encefalico. Questo tipo di test viene utilizzato per la ricerca della soglia uditiva o per l'individuazione di sofferenze del nervo VIII. In collaborazione con l'azienda *Inventis* di Padova è stato attuato un sistema per l'acquisizione dei potenziali evocati uditivi. L'applicazione sviluppata permette di svolgere un esame ABR completo andando a definire per ogni test le caratteristiche dello stimolo da inviare al paziente e dell'acquisizione stessa. La strumentazione impiegata comprende un elaboratore, apparecchi endoauricolari, elettrodi di superficie e un prototipo di *Bioamplificatore* realizzato dall'azienda stessa. I dati acquisiti vengono suddivisi in epoche, corrispondenti alla risposta evocata da un singolo stimolo, e analizzati: sul monitor è possibile visualizzare in tempo reale l'acquisizione corrente e l'andamento del segnale filtrato e osservare come, al crescere del numero degli stimoli, essa converge alla tipica forma del tracciato ABR.

Capitolo 1

L'apparato uditivo

1.1 Anatomofisiologia dell'apparato uditivo

La conoscenza dell'anatomia dell'orecchio risulta di fondamentale importanza per la comprensione delle patologie che lo riguardano. L'orecchio è un organo pari e simmetrico che consiste di tre porzioni: l'orecchio esterno, l'orecchio medio e l'orecchio interno (Figura 1). L'orecchio esterno e quello medio hanno la funzione di convogliare e trasmettere l'energia meccanica vibratoria del suono, mentre l'orecchio interno è deputato sia al controllo dell'equilibrio che alla trasduzione della energia meccanica vibratoria in impulso nervoso.

L'orecchio esterno

L'orecchio esterno è costituito dal padiglione auricolare e dal meato acustico esterno. Il padiglione auricolare è sostenuto da uno scheletro cartilagineo sul quale prendono inserzione muscoli intrinseci ed estrinseci; la sue funzioni sono quelle di raccogliere una porzione significativa di onde acustiche e di convogliarle, tramite il condotto uditivo, alla membrana timpanica, di

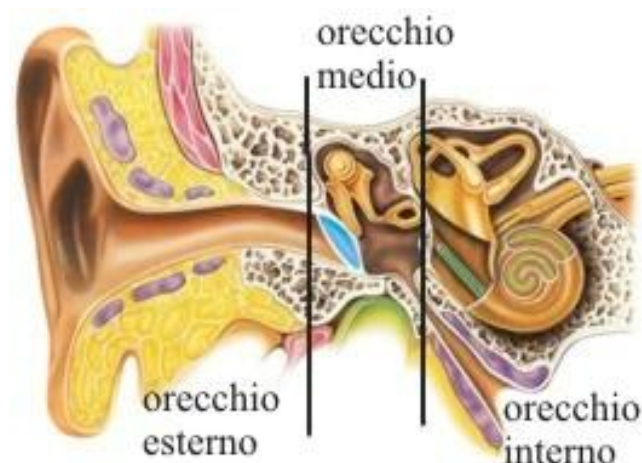


Figura 1 Orecchio umano e sua suddivisione in orecchio esterno, medio e interno.

determinare la localizzazione della sorgente sonora e di proteggere la membrana timpanica da lesioni meccaniche. Il meato acustico esterno è un condotto lungo circa 24 mm, disposto trasversalmente ed inclinato. È costituito da una porzione esterna fibrocartilaginea e da una interna ossea, separate da un restringimento detto istmo. La cute di rivestimento possiede ghiandole sebacee e ghiandole sudoripare dette anche ceruminose. Il secreto di queste ghiandole contribuisce a formare una sostanza densa di colore giallastro e ph acido, il cerume, con funzione antibatterica e di protezione della cute del condotto. La funzione del condotto è quella di convogliare l'onda sonora verso la membrana timpanica; la sua lunghezza (3 cm) gioca un ruolo chiave nel determinare l'intervallo di frequenze di massima sensibilità: quando è interessato da un suono con frequenza vicina ai 3kHz (lunghezza d'onda pari a 12 cm, 4 volte la lunghezza del canale), il condotto entra in risonanza e le componenti del suono a tale frequenza subiscono un'amplificazione.

L'orecchio medio

L'orecchio medio è costituito dalla membrana timpanica, da tre ossicini (martello, incudine, staffa), da una seconda membrana e dalla finestra ovale che costituisce la porta d'accesso all'orecchio interno (Figura 2).

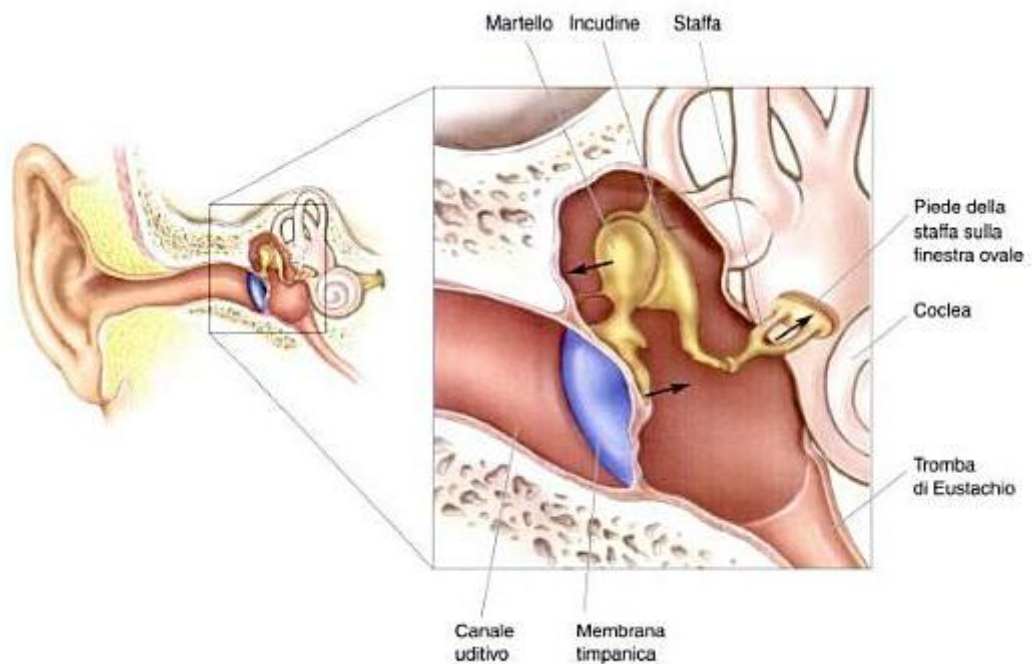


Figura 2 L'orecchio medio.

Il timpano è una membrana sottile ed elastica, capace di entrare in vibrazione quando viene raggiunta dall'onda sonora che giunge dall'esterno attraverso il condotto uditivo. La catena degli ossicini ha lo scopo di trasferire la vibrazione della membrana timpanica alla finestra ovale; il martello è posto a diretto contatto con il timpano ad un'estremità e incernierato all'incudine all'altra, la quale a sua volta spinge la staffa contro la membrana della finestra ovale (Figura 2). Il sistema degli ossicini trasferisce praticamente inalterata la forza che il timpano esercita sul martello alla finestra ovale. Quando tale forza viene applicata alla finestra ovale, la cui area è significativamente inferiore rispetto all'area efficace del timpano (area del timpano che entra in vibrazione), subisce un'amplificazione: la pressione esercitata sulla finestra ovale viene aumentata circa di un fattore 22. Grazie al movimento della platina della staffa nella finestra ovale, la vibrazione viene trasmessa dall'orecchio medio ai fluidi contenuti nella coclea.

L'orecchio interno

L'orecchio interno o labirinto è formato da una serie di cavità ossee comunicanti tra di loro che costituiscono il labirinto osseo, al cui interno è contenuto il labirinto membranoso. Quest'ultimo è costituito da una parte vestibolare, composta da canali semicircolari e dagli organi otolitici (l'utrículo e il sacco), e da una parte uditiva, composta dalla coclea, una formazione ossea avvolta su se stessa in una spirale.

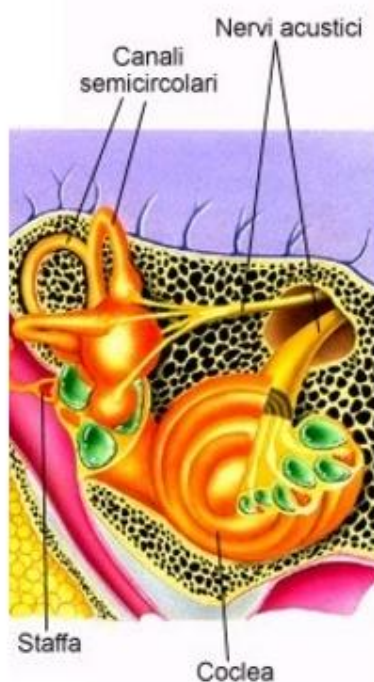


Figura 3 L'orecchio interno.

Lo spazio compreso tra labirinto osseo e quello membranoso contiene la perilinfa, un liquido endolinfatico, mentre all'interno del labirinto membranoso è contenuta l'endolinfa, liquido ricco di potassio la cui composizione varia nelle diverse porzioni del labirinto. L'azione meccanica della staffa che preme ripetutamente contro la finestra ovale, provoca un'onda di pressione nella perilinfa, che si trasforma in movimento ondulatorio della partizione cocleare. La coclea è percorsa internamente dal dotto, delimitato a sua volta dalla membrana di Reissner, dalla membrana

basilare e dalla stria vascolare; esso separa tra di loro due compartimenti: la scala timpanica e la scala vestibolare, messi in comunicazione all'estremità apicale mediante l'elicoterma che ha la funzione di assicurare in condizioni statiche un equilibrio pressorio della perilinfa tra le due rampe. L'apertura dell'elicoterma fa sì che l'onda di pressione si propaghi attraverso la membrana basilare le cui modalità di oscillazione in rapporto all'intensità, alla frequenza e alla composizione spettrale dell'onda sonora, giocano un ruolo fondamentale nel meccanismo di trasduzione, che è alla base della percezione dell'intensità, dell'altezza e del timbro dei suoni. L'ampiezza della vibrazione aumenta progressivamente dalla base della coclea sino ad un punto di massima oscillazione per poi decrescere rapidamente. Il punto di massima vibrazione è tanto più vicino all'estremità basale quanto più elevata è la frequenza dello stimolo sonoro, mentre è spostato verso l'estremità apicale per suoni gravi. Sulla membrana basilare poggia l'organo di Corti: un neuroepitelio che contiene le cellule sensoriali uditive. Cellule ricche di citoscheletro, i pilastri, delimitano uno spazio triangolare chiamato tunnel di Corti, che percorre longitudinalmente il dotto cocleare. Ai lati del tunnel del Corti sono disposte le cellule ciliate divise in interne (CCI) ed esterne (CCE); le prime sono disposte su 3 file e sono maggiori di circa 3 volte rispetto alle seconde, le quali invece sono disposte su di un'unica fila dalla base all'apice della Coclea. L'epitelio ciliato è in contatto sinaptico con le terminazioni nervose afferenti ed efferenti ed è coperto dalla membrana tectoria, una struttura priva di cellule e costituita da fibrille immerse in una sostanza amorfa: le cellule ciliate esterne più lunghe sono saldamente impiantate in questa membrana e nella deflessione eccitatoria trascinano anche le cilia più corte sottostanti.

Trasduzione meccano-elettrica

Le cellule ciliate vengono stimulate mediante i liquidi cocleari che le circondano ed hanno il compito di effettuare la cosiddetta trasduzione meccano-elettrica, da vibrazioni a impulsi elettrici, che tramite le fibre del nervo acustico arrivano al cervello, dove determinano la sensazione uditiva. Durante la fase di rarefazione della pressione acustica di stimolazione la membrana tectoria è spinta verso l'altro

determinando uno spostamento delle cellule ciliate. Questo spostamento provoca la depolarizzazione delle cellule stesse, ovvero un aumento del ritmo spontaneo di scarica dei corrispondenti neuroni afferenti. Successivamente nella fase di compressione, la membrana tectoria oscilla verso il basso e si verifica la ripolarizzazione delle cellule ciliate e la riduzione del ritmo spontaneo di scarica neuronale. I processi di depolarizzazione e ripolarizzazione cellulare sono dovuti al flusso di correnti ioniche attraverso i canali disposti all'estremità apicale delle cellule ciliate che si aprono e si chiudono in rapporto ai movimenti pendolari delle cilia.

1.2 Le vie uditive centrali

Il sistema uditivo è uno dei sistemi sensoriali più complessi, caratterizzato dalla ridondanza di collegamenti, di circuiti a feed-back e di connessioni tra i due lati. L'integrazione dell'informazione uditiva non è compito prettamente corticale: già a livello del tronco encefalico vengono svolti processi di analisi, codificazione e decodificazione del segnale sonoro. Grazie a queste caratteristiche il sistema uditivo risulta molto efficiente e meno sensibile a lesioni che interessano zone limitate dell'apparato. Le vie uditive centrali si dividono in vie ascendenti e discendenti.

Vie ascendenti

Le afferenze provenienti dal ganglio spirale entrano nel tronco dell'encefalo attraverso il nervo vestibococleare. A livello del bulbo, gli assoni innervano il nucleo cocleare dorsale e ventrale ipsilaterale alla coclea da cui hanno origine. Ciascun assone si ramifica, in modo da contrarre sinapsi con neuroni di entrambi i nuclei cocleari. Da questo punto in poi le vie di connessione tra le diverse stazioni neurali diventano più complesse e si riscontra la presenza di vie multiple. La principale via ascendente, che collega i nuclei cocleari alla corteccia è descritta in Figura 4. In essa si può vedere che gli assoni del nucleo cocleare ascendono all'oliva superiore di entrambi i lati del tronco encefalico; i nuclei dell'oliva proiettano i loro assoni al lemnisco laterale, dove con il termine lemnisco si indica un insieme di assoni, ed

innervano il collicolo inferiore del mesencefalo. Quest'ultimo rappresenta una tappa fondamentale della via uditiva: tutte le diverse vie ascendenti che congiungono i nuclei cocleari con la corteccia convergono nel collicolo inferiore. Gli assoni dei neuroni del collicolo vengono inviati al nucleo genicolato mediale (NGM) del talamo, che a sua volta proietta alla corteccia uditiva.

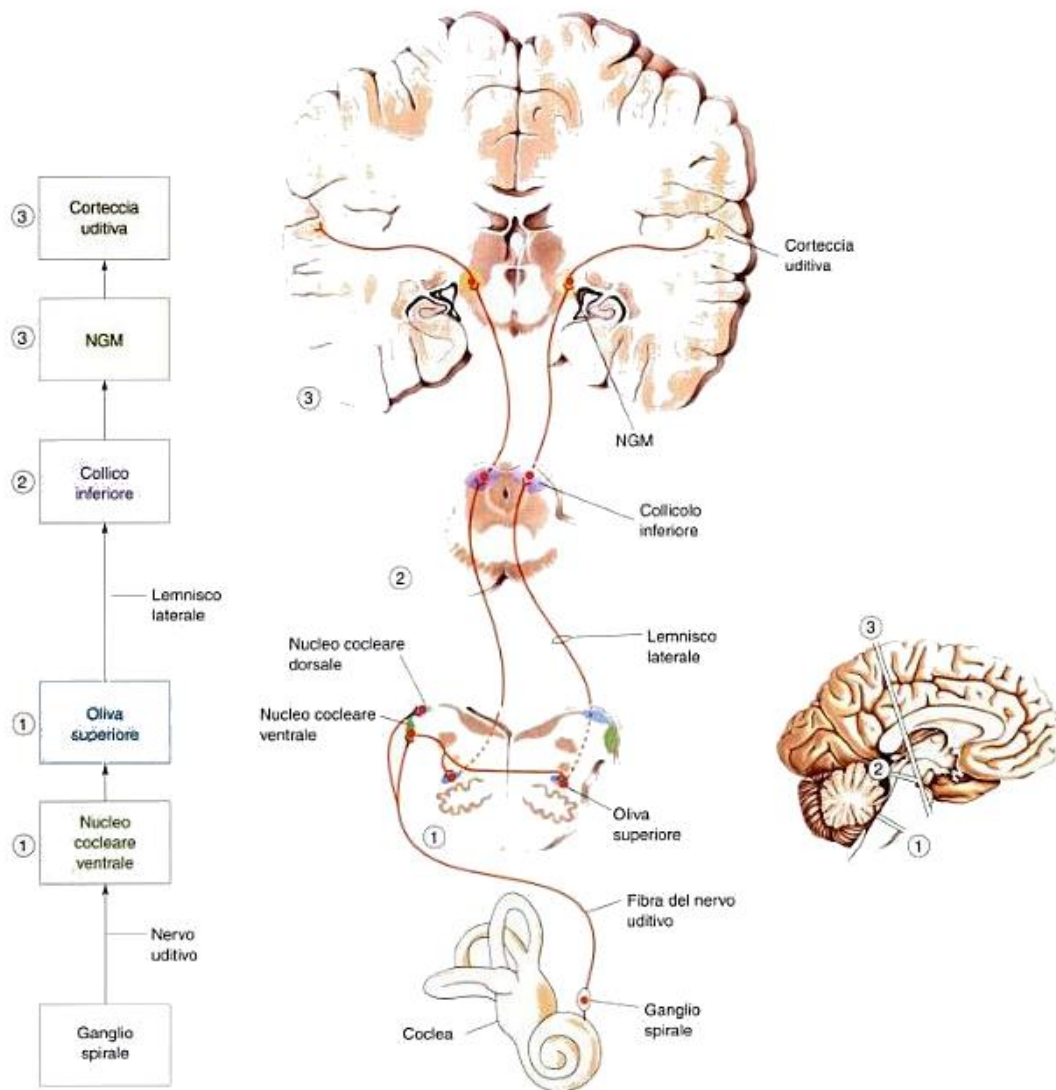


Figura 4 Le vie uditive centrali.

Alla via uditiva contribuiscono altre proiezioni e altri nuclei del tronco encefalico, ad esempio, il collicolo inferiore invia assoni anche al collicolo superiore; inoltre la via uditiva è dotata di numerosi sistemi di feedback, per esempio i neuroni del tronco encefalico inviano assoni alle cellule ciliate, e la corteccia uditiva invia assoni al NGM ed al collicolo inferiore. Come accade in altri sistemi, come ad esempio quello visivo, il sistema uditivo possiede molte rappresentazioni corticali della propria periferia. Data la complessità delle vie ascendenti, lesioni unilaterali producono sordità unilaterale solo se la sede della lesione è a livello cocleare o ancor più periferica. A tutti gli altri livelli, lesioni unilaterali producono disordini bilaterali dell'udito (1).

Vie discendenti

Il sistema uditivo presenta una componente discendente che interagisce a vari livelli con le vie ascendenti, crea numerosi e complessi circuiti di feedback e trasmette alle stazioni intermedie delle vie uditive comandi provenienti dalla corteccia, andando ad inibire o favorire il loro livello di eccitabilità. Tutte le aree uditive proiettano a tutte le porzioni del nucleo genicolato mediale ipsilaterale e, probabilmente, anche alla porzione uditiva del nucleo del talamo. A questo punto le fibre vengono inviate al collicolo inferiore ipsilaterale che, a sua volta, proietta al nucleo olivare superiore e al nucleo cocleare dorsale dello stesso lato. Infine, le cellule ciliate della coclea di un lato ricevono afferenze dai nuclei olivari superiori di entrambi i lati, tramite il fascio olivo-cocleare (1).

Innervazione della coclea

La coclea è innervata da tre tipi di fibre:

- Fibre afferenti;
- Fibre efferenti;
- Fibre simpatiche.

Le fibre afferenti sono le più numerose; il 95% di queste entrano in contatto con le CCI: ciascuna CCI riceve fino a 20 fibre afferenti ed ogni singola fibra innerva una sola cellula ciliata interna. Il rimanente 5% delle fibre va ad innervare le CCE: una singola fibra può innervare fino a 10 cellule.

Le fibre efferenti che si distribuiscono a CCI e CCE appartengono a due sistemi anatomici diversi. Le fibre destinate alle cellule ciliate esterne originano da neuroni il cui corpo cellulare si trova nella parte mediale del complesso olivare superiore ed entrano in contatto sinaptico diretto con la base delle cellule ciliate esterne. Le fibre destinate alle cellule ciliate interne originano dai piccoli neuroni del nucleo della oliva superiore laterale omolaterale e fanno sinapsi con i dendriti afferenti delle cellule ciliate interne.

Nella coclea esiste anche un'innervazione simpatica, costituita da fibre provenienti dal ganglio cervicale superiore ed inferiore, con funzione vasomotoria.

Potenziale di recettore e neurali

La coclea e il nervo acustico generano tre diversi potenziali in risposta ad un stimolo adeguato:

- Potenziale microfónico cocleare (MC);
- Potenziale di sommazione (PS);
- Potenziale globale d'azione (AP).

MC e PS sono di origine cocleare e cosiddetti di recettore. Il primo è il risultato dei fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule ciliate. È un potenziale polifasico, con latenza trascurabile e forma d'onda pari a quella del segnale acustico che lo ha evocato; non essendo un potenziale neurale, non è soggetto a fenomeni di adattamento: le sue caratteristiche non variano in funzione della durata e della frequenza dello stimolo. Il potenziale di sommazione può essere definito come una deflessione in corrente continua che si sviluppa in concomitanza con il MC e che ha una durata pari a quella dello stimolo sonoro. Il potenziale d'azione del nervo

cocleare infine, riflette l'attivazione sincrona di un grande numero di neuroni che si dipartono dall'organo del Corti. Il numero di neuroni attivato in modo sincrono sarà tanto maggiore quanto più rapido è il passaggio dalla condizione di riposo a quella dinamica nella sezione cocleare. Pertanto gli stimoli più adeguati per la generazione del PA sono transitori nei quali si verificano variazioni pressoché istantanee di pressione acustica. La regione cocleare risponde a stimoli di questo tipo con un'oscillazione: tanto maggiore è la velocità di progressione dell'oscillazione lungo la membrana basilare, tanto maggiore è il sincronismo di scarica delle fibre provenienti da quella partizione della coclea. Infine il processo di trasduzione meccano-elettrica, operata dal complesso membrana tectoria-cellule ciliate, genera il potenziale neuronale mediante l'attivazione elettrica del recettore e la liberazione di mediatori chimici nello spazio sinaptico tra la cellula e la fibra nervosa.

È interessante ricordare che i neuroni dell'8° nervo scaricano spontaneamente e in modo casuale con frequenza compresa tra 5 e 100 impulsi al secondo, anche in assenza di stimolazione. La loro frequenza di scarica aumenta in modo lineare con l'intensità dello stimolo, fino ad una frequenza di 200-500 impulsi al secondo. Per ogni fibra è possibile definire la frequenza caratteristica (FC) come la frequenza dello stimolo che determina il massimo aumento di scarica. All'aumentare dell'intensità dello stimolo ad una determinata frequenza, aumenta anche il numero di fibre attivate poiché vengono via via coinvolte fibre con FC diverse. La scarica evocata da uno specifico stimolo segue abbastanza fedelmente le fasi di compressione e di rarefazione.

Capitolo 2

Le risposte evocate tronco encefaliche (ABR)

2.1 Potenziali evocati uditivi

Potenziali evocati

Quando al paziente viene inviato uno specifico stimolo neurosensoriale, viene attivato un processo di eccitazione di specifici recettori sensoriali. Questi recettori inviano al sistema nervoso centrale degli impulsi che si propagano lungo le vie nervose, attivano nuclei intermedi e raggiungono aree specifiche della corteccia cerebrale. L'attivazione delle diverse strutture nervose genera dei campi elettrici che si propagano fino ad interessare la superficie corporea e permettono di rilevare la differenza di potenziale tra due punti di tale superficie. Questa differenza di potenziale varia nel tempo con un andamento che riflette la propagazione degli impulsi e l'eccitazione dei vari centri nervosi. La differenza di potenziale può essere rilevata tra un punto attivo e un punto neutro, ovvero sufficientemente lontano dalle sorgenti del campo elettrico: in questo caso si parla di *derivazione monopolare*; in molti casi si utilizzano invece *derivazioni bipolari*, nelle quali si misura la differenza di potenziale tra due punti attivi. In relazione allo stimolo sensoriale impiegato per

evocare la risposta e quindi in base alla natura del sistema sensoriale esplorato, i potenziali evocati si possono dividere in:

- Potenziali evocati uditivi (PEA);
- Potenziali evocati visivi (VEP);
- Potenziali evocati somatosensoriali (SEP).

Nell'ambito di ciascuna di queste classi e' possibile distinguere diversi tipi di risposte con riferimento, seppur grossolano, alla parte di sistema in esame della cui attivita' la risposta evocata risulta maggiormente indicativa (2). Il segnale evocato da uno stimolo sensoriale e' in generale dell'ordine di qualche μV ed e' sommerso da un rumore di fondo dell'ordine di 50-100 μV . Per i potenziali evocati misurati sullo scalpo questo rumore e' dovuto principalmente all'attivita' elettroencefalografica. I segnali con i quali trattiamo sono dunque caratterizzati da un rapporto segnale/rumore molto basso e rendono necessario l'impiego di tecniche mirate al miglioramento tale rapporto. La tecnica di base e' quella dell'*averaging* (descritta in 2.6) che permette di isolare l'andamento medio della risposta prodotta da uno stimolo di breve durata, discriminandolo dall'attivita' elettroencefalografica.

I potenziali evocati uditivi

I PEA si sviluppano in risposta ad uno stimolo sonoro come conseguenza dell'attivazione delle strutture neurali della via uditiva. Scegliendo opportunamente le caratteristiche dello stimolo, i parametri dell'acquisizione del segnale elettrico evocato (periodo di osservazione, larghezza di banda, guadagno) e la posizione degli elettrodi, e' possibile rilevare l'attivita' delle diverse strutture, dall'estrema periferia (cellule ciliate e neuroni primari), ai nuclei del tronco encefalico, fino alle regioni talamiche e alla corteccia uditiva. Tra le possibili classificazioni dei potenziali evocati uditivi, quella più comunemente adottata fa riferimento alla durata del transitorio della risposta prodotta da stimoli sonori di breve durata. Si suddividono quindi in risposte a latenza breve, media e risposte lente. Con risposte a latenza breve si intende l'insieme dei potenziali generati dall'attivita' pre-sinaptica dei recettori uditivi (*potenziali cocleari* che si dividono in una componente alternata, detta

potenziale microfonico indicato con CM, e la componente continua, detta *potenziale di sommazione* e indicata con la sigla SP), dall'attività dei neuroni primari (*potenziale d'azione cumulativo del nervo acustico*, AP) e dei nuclei del tronco (*auditory evoked brainstem response*, ABR), il cui transitorio si esaurisce entro 10-12 ms. Con finestre temporali dell'ordine dei 50-80 ms si osservano le risposte a latenza media (*middle latency response*, MLR), la cui origine è da attribuirsi alle regioni talamo-corticali. La risposta lenta CER, anch'essa di origine corticale e immediatamente sottocorticale, infine, si esaurisce entro un massimo di 0,5 secondi.

Applicazioni e vantaggi dei potenziali evocati uditivi

L'impiego in ambito clinico dei potenziali evocati uditivi presenta numerosi aspetti positivi:

- Le tecniche impiegate sono non invasive;
- Le risposte sono stabili e ripetibili e le componenti a breve latenza non dipendono dallo stato di veglia del soggetto;
- I potenziali evocati a breve latenza non sono influenzati dal trattamento farmacologico e dal livello di anestesia;
- Molti dei fattori non neurologici che possono influenzare i valori di ampiezza e latenza dei potenziali evocati possono essere controllati o eliminati utilizzando, come controllo, le risposte del cammino contro laterale a quello esaminato;
- L'apparecchiatura richiesta per il monitoraggio può essere facilmente trasportata in sala operatoria.

Queste caratteristiche fanno dei potenziali evocati uditivi una tecnica ampiamente utilizzata per investigare deficit del sistema uditivo, per determinare la causa e la localizzazione delle lesioni delle vie uditive.

2.2 Introduzione alle ABR

ABR: definizione

Con ABR (*Auditory Brainstem Response*) si indicano le risposte uditive del tronco encefalico: ovvero l'insieme di 7 onde positive (I-VII) che si osservano nei primi 10-12 ms in seguito ad una stimolazione acustica. A partire dagli anni '70 e '80 sono stati condotti numerosi studi che hanno permesso di chiarire molteplici aspetti legati alle ABR e di standardizzare la procedura di acquisizione. La metodica sviluppata ha cambiato la prospettiva della valutazione audiologica ed otoneurologica divenendo una procedura clinica universalmente accettata e ampiamente utilizzata.

Tra le 7 onde caratteristiche del tracciato ABR la componente principale è l'onda V che ha una latenza di circa 6 ms. Può accadere che l'onda V si presenti insieme all'onda IV: per tale motivo si può parlare di complesso IV-V, la cui morfologia risente di variazioni interindividuali. Il complesso IV-V può essere associato all'attivazione di strutture comprese tra il complesso olivare superiore e il collicolo inferiore. L'onda I ha un'ampiezza pari a circa la metà di quella dell'onda V ed una latenza di circa 4 ms inferiore. Essa corrisponde al potenziale d'azione del nervo cocleare e in particolare alla sua parte più esterna. L'onda II non ha ampiezza elevata e, ad oggi, non è ancora chiaro se venga generata a livello dell'8° nervo o dei nuclei cocleari. L'onda III ha solitamente un'ampiezza significativa, presenta una latenza di picco di circa 2 ms rispetto alla I, ed è probabilmente dovuta a più generatori ipsi e contro laterali del complesso olivare superiore, del nucleo mediale del corpo trapezoide e del lemisco laterale. Le onde VI e VII presentano una marcata variabilità interindividuale e la loro origine non è ancora stata del tutto chiarita: si presuppone siano dovute all'attivazione del talamo e delle radiazioni uditive. Alla latenza di circa 9-10 ms si può vedere un'onda negativa, presumibilmente dovuta ad attività postsinaptica del collicolo inferiore.

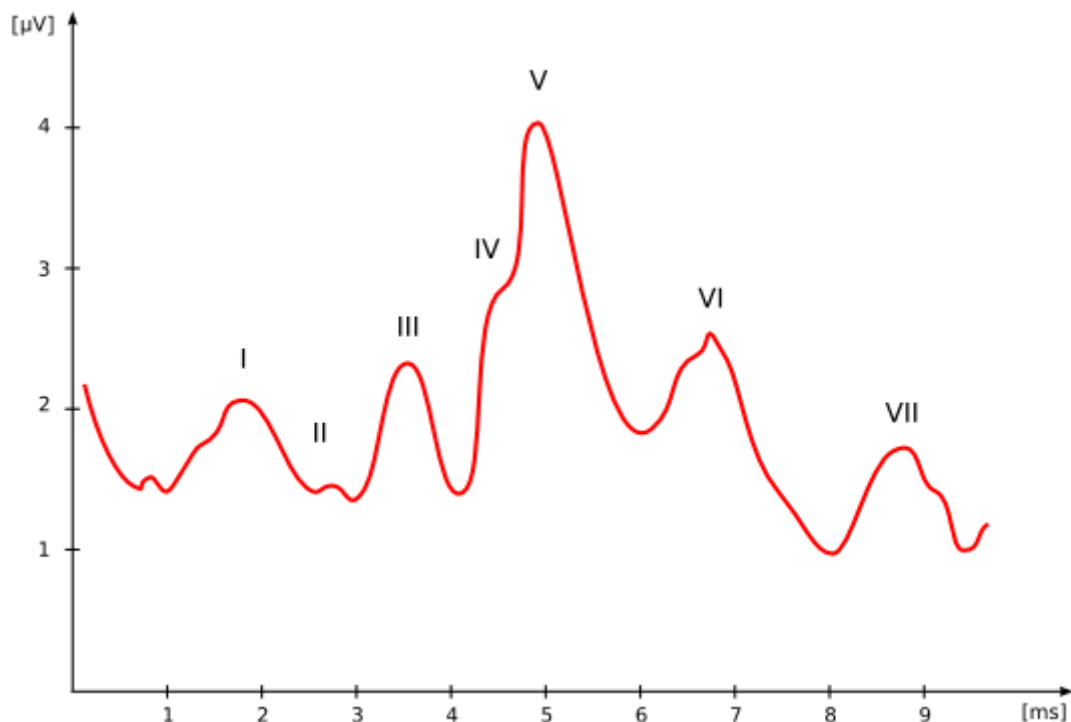


Figura 5 Tracciato ABR in un soggetto sano.

Parametri d'interesse

I parametri d'interesse delle ABR sono le latenze e le ampiezze delle onde; con latenza si intende il tempo che intercorre dall'istante in cui ha inizio la stimolazione e il tempo al quale si misurano i picchi delle singole onde. Le latenze appena descritte vengono definite "assolute"; oltre a queste vengono considerate anche le latenze interpicco:

- PPT (*peripheral transmission time*): latenza assoluta dell'onda I, considerata come il tempo di trasmissione periferica;
- CCT (*central conduction time*): latenza interpicco V-I;
- BBT (*brainstem transmission time*): latenza interpicco V-II.

L'ampiezza delle onde viene misurata tra il picco positivo e la successiva maggiore deflessione negativa; data la grande variabilità a cui è soggetta, sia interindividuale che intraindividuale, il parametro clinico a cui si fa riferimento è il rapporto tra

l'ampiezza dell'onda V e quella dell'onda I. Latenze e ampiezze delle ABR riflettono processi fisiologici collegati ma differenti e in molte situazioni, come ad esempio quando si analizzano le variazioni prodotte da intensità di stimolazione diversa, si sono dimostrate essere variabili indipendenti.

Utilizzazione clinica delle ABR

L'esame ABR viene utilizzato per la valutazione dell'integrità funzionale delle vie uditive centrali, la determinazione della soglia uditiva e la localizzazione della sede lesionata (topodiagnosi). L'utilizzo delle ABR nella diagnosi dei disordini neurologici è giustificato dal fatto che uno stimolo sonoro appropriato genera un'attività elettrica a molti livelli del cervello: in questo modo la probabilità che la lesione di una particolare regione cerebrale possa alterare l'attività funzionale elettrica di uno o più livelli delle vie uditive e produrre delle anomalie nel tracciato è molto elevata. Va tenuto presente che le ABR possono essere assenti anche in pazienti con una funzione periferica uditiva normale (ad esempio nella patologia demielinizante) o essere presenti in pazienti con un quadro clinico di sordità (ad esempio in lesioni a livello dei lobi temporali bilateralmente come nelle infezioni congenite da herpes virus) (3).

2.3 Procedura d'esame per la registrazione

L'esame ABR è un esame non invasivo che viene condotto con il paziente in posizione rilassata e con la testa appoggiata al fine di evitare la contrazione dei muscoli del collo e della nuca, la cui attività può dar luogo ad artefatti da movimento nei segnali acquisiti; nel caso del bambino si consiglia di effettuare l'esame durante il sonno, spontaneo o indotto. Il test deve essere svolto in un ambiente silenzioso e se possibile insonorizzato, lontano da fonti elettromagnetiche. Al paziente non è richiesto di collaborare attivamente e non è necessaria alcuna preparazione farmacologica particolare; d'altra parte la risposta non risente di trattamenti

farmacologici a dosi terapeutiche. Gli elettrodi utilizzati sono solitamente a disco (o a coppa) d'argento; possono essere utilizzati anche elettrodi a pinza o ad ago, nel caso dell'adulto. Nei punti in cui vanno collocati gli elettrodi, la cute va preventivamente sgrassata con alcol o pasta abrasiva e una garza, fino a farla arrossare leggermente, per ridurre la resistenza elettrica. La pasta elettroconduttrice viene usata per riempire la coppa dell'elettrodo che deve essere tenuto in sede per tutta la durata dell'esame.

Una volta applicati gli elettrodi si procede alla misura dell'impedenza interelettrolitica. L'impedenza di ciascun elettrodo viene misurata rispetto all'elettrodo di terra e non deve superare i 3-5 KOhm, in caso contrario è consigliato ripetere la procedura di pulizia della pelle o cambiare gli elettrodi. Il soggetto può essere stimolato con delle cuffie (via aerea) o con un vibratore osseo posto al centro della fronte o sulla mastoide (via ossea) (3).

2.4 Configurazione dei parametri di stimolazione

Tipo di stimolo

Nel caso di test audiologico, quando ci si proponga dunque di indagare l'acuità uditiva del soggetto in esame, gli stimoli sonori che si possono utilizzare sono il click, il click filtrato e il tone burst. Un click viene generato inviando in cuffia un impulso elettrico con forma d'onda rettangolare, caratterizzato da tempi di salita e di discesa istantanei e plateau di durata pari a 0,1 ms. Questo tipo di suono cosiddetto impulsivo o transitorio, è lo stimolo ideale per ottenere un'ottimale sincronizzazione della scarica neurale e un'attivazione pressoché istantanea del numero massimale di fibre nervose. Esso permette di ottenere una risposta riconoscibile in tutte le sue componenti e la valutazione dello stato funzionale delle vie uditive grazie allo studio della funzione intensità/latenza dell'onda V e dell'intervallo I-V; tuttavia non risulta

Le risposte evocate tronco encefaliche (ABR)

adatto per indagini più mirate, quali la determinazione della soglia acustica e per evocare risposte specifiche in frequenza. Ad un impulso ideale corrisponde un andamento costante in frequenza che si estende all'infinito, mentre nel caso reale, la forma d'onda del click viene modificata nel suo passaggio attraverso il trasduttore e lo spettro che ne consegue si presenta quasi lineare fino ai 5 kHz. Ogni sezione della coclea è particolarmente sensibile a determinate frequenze, perciò un click, che va a stimolare una banda così estesa, evoca un segnale che riflette la risposta di numerose partizioni cocleari. In Figura 6 è mostrato l'andamento temporale e la risposta in frequenza del segnale inviato alle cuffie sottoposto ad un filtraggio passa basso a 5 kHz, che simula la risposta in frequenza degli auricolari utilizzati. Per un'analisi più dettagliata della risposta in frequenza del trasduttore utilizzato si rimanda al paragrafo 3.1.1.

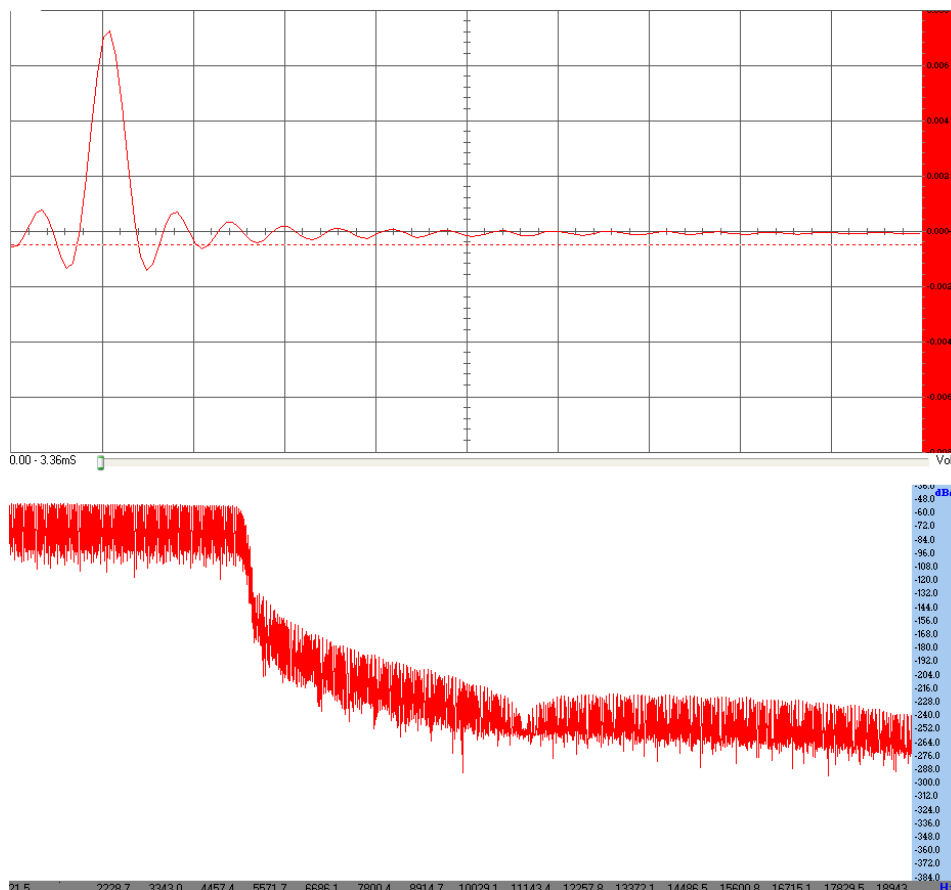


Figura 6 Segnale in uscita dal trasduttore e la sua risposta in frequenza.

Per quelle applicazioni nelle quali si vogliono ottenere risposte evocate che evidenziano le caratteristiche di selettività in frequenza del sistema, vengono utilizzati diversi tipi di stimolo che, idealmente, devono essere caratterizzati da un tempo di salita sufficientemente breve da sincronizzare una consistente scarica neuronale, e allo stesso sufficientemente lungo da presentare una buona specificità in frequenza. Sebbene non esista alcun segnale reale in grado di soddisfare appieno questi requisiti, un buon compromesso è rappresentato da click filtrati (ottenuti inviando un impulso all'ingresso di un filtro selettivo) e da burst sinusoidali. Con burst si intende un segnale sinusoidale della durata di qualche millisecondo con frequenza costante e modulato in ampiezza, nel quale la funzione modulante agisce come una finestra poiché risulta nulla al di fuori di un dato intervallo. Tanto più è minore la durata del burst, tanto maggiore sarà la banda dello spettro e la distribuzione dell'energia, facendo assomigliare l'andamento in frequenza del burst a quello del click.

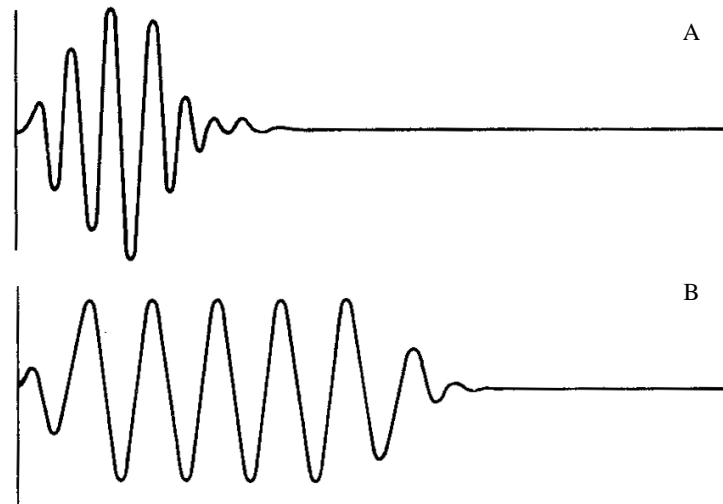


Figura 7 Andamento nel tempo di un click filtrato (A) e di un tone burst (B).

Le risposte evocate tronco encefaliche (ABR)

Assieme agli stimoli menzionati si utilizza anche rumore bianco o filtrato: il rumore filtrato con un elimina-banda (*filtro notch*) è talvolta usato in sovrapposizione ai click o ai burst per testare la funzionalità del sistema uditivo a specifiche frequenze.

Cadenza di stimolazione

La frequenza di stimolazione impiegata varia solitamente dai 10 agli 80 stimoli al secondo: valori compresi tra i 10 e i 40 stimoli/sec vengono indicati per lo screening neurologico dei potenziali evocati, mentre frequenze più elevate, vicine agli 80 stimoli/sec, vengono utilizzate per investigare anomalie neurologiche legate a particolari disordini come ad esempio la sclerosi multipla. All'aumentare della frequenza di stimolazione l'ampiezza delle componenti ABR si riduce e la loro latenza aumenta. L'aumento di latenza è più significativo per l'onda V e le onde seguenti, mentre risulta meno consistente per le onde I, II e III. Questo comporta un aumento dell'intervallo I-V, stimato nell'ordine di 0,15-0,30 ms, passando da ISI (intervallo interstimolo) di 100 ms a ISI di 20 ms. Questo fenomeno può essere attribuito a processi cumulativi di adattamento e fatica sia a livello recettoriale, sia a livello delle sinapsi più centrali della via uditiva.

Intensità

L'intensità dello stimolo viene fatta variare a scatti di 10-20 dB, partendo da un valore pari a 60-70 dBRETSPL (unità di misura descritta in 3.3.1). All'aumentare dell'intensità del click è possibile notare un miglioramento della morfologia delle ABR e una diminuzione della latenza delle onde: ad un incremento dell'intensità di 10 dB corrisponde in media una diminuzione della latenza di ogni picco di circa 0,3 ms; al contrario, al diminuire dell'intensità, si nota un progressivo aumento delle latenze e la scomparsa delle onde pari, seguite dalle onde I e III. La componente più resistente alle variazioni d'intensità è l'onda V.

Polarità dello stimolo

Il click può avere polarità positiva (*condensation*), negativa (*rarefaction*) o alternata (*alternating*). Essa influenza sia la latenza che la forma delle onde del tracciato. In

medicina si raccomanda l'utilizzo di "*rarefaction click*", perché questa polarità di stimolazione dà solitamente origine a tracciati più chiari. In alcune circostanze, come ad esempio quando la risoluzione del tracciato è scarsa si può provare una stimolazione con polarità opposta (*condensation*); in questo modo si differenzia più facilmente l'onda I dai potenziali microfonici cocleari, i quali, al contrario dell'onda I, invertono la polarità quando viene invertita la polarità dello stimolo, probabilmente a causa della loro origine piezoelettrica. In alcuni casi, quando gli artefatti da stimolo o i potenziali microfonici cocleari sono eccessivi, è possibile ridurre alcuni tipi di interferenza alternando la polarità dello stimolo. È comunque sconsigliato l'impiego della modalità alternata come unica polarità perché può dare origine a fraintendimenti semantici sul tracciato.

Numero degli stimoli

La scelta del numero di stimoli risulta essere un compromesso tra la bontà del rapporto segnale-rumore e la durata del test; d'altra parte, un aumento lineare del numero degli stimoli non comporta un miglioramento lineare del rapporto segnale-rumore: oltre un certo limite, continuare a mediare un numero sempre maggiore di epoche non porta a significativi miglioramenti nella morfologia della risposta. Solitamente, mediare un numero di epoche pari a 2000 è sufficiente ad ottenere un segnale ben definito, anche ad intensità di stimolazione prossime alla soglia.

Finestra di osservazione

La finestra di analisi, nel caso di ABR, può essere scelta pari a 15-20 ms: solitamente, specie nell'adulto, è sufficiente una finestra di 10ms, ma esistono casi in cui (come ad esempio nei neonati) è consigliabile utilizzare una finestra più lunga dato che il potenziale potrebbe presentarsi con una latenza maggiore.

Mascheramento contro laterale all'orecchio testato

Le risposte evocate da una stimolazione monoaurale di elevata intensità possono essere contaminate dal contributo dell'orecchio controlaterale, a causa del trasferimento di una parte di energia acustica attraverso i tessuti cranici. Per evitare

tale contaminazione è possibile mascherare l'orecchio contro laterale con rumore a banda larga con un'intensità inferiore di 20-30 dB rispetto allo stimolo presentato all'orecchio testato.

Mascheramento ipsilaterale

Nel caso in cui si desideri testare la risposta delle vie uditive in condizioni di "sovraccarico funzionale", è possibile inviare click contemporaneamente a rumore a banda larga; in questo caso le ABR si modificano nel normoudente in relazione all'intensità del rumore mascherante.

2.5 Influenza delle variabili del soggetto

Studi sulle ABR in pazienti di diverse fasce d'età hanno permesso di evidenziare differenze morfologiche nelle risposte evocate; in particolare l'analisi condotta sui bambini, dai primi mesi di vita fino ai 2 anni riflettono la maturazione delle vie uditive centrali del tronco e mostrano, con l'aumentare dell'età, un accorciamento dell'intervallo I-V (da 9 ms ottenuti a 24 settimane di vita a 4 ms, valore tipico dell'adulto, attorno all'anno e mezzo di età). In soggetti anziani si rilevano invece risposte di minor ampiezza e maggiore variabilità delle latenze: si presuppone quindi che le ABR riflettano disfunzioni delle vie uditive centrali del tronco dipendenti dall'invecchiamento. Alcune differenze possono essere riscontrate tra pazienti di sesso femminile e pazienti di sesso maschile. Nei soggetti adulti di sesso femminile le latenze delle onde III e V, e conseguentemente la durata dei relativi intervalli interpicco, risultano significativamente inferiori (0,1- 0,2 ms) rispetto a quelle dei maschi. Inoltre l'ABR nelle femmine sembra beneficiare di un miglior rapporto segnale/rumore. L'origine di queste differenze non è ancora stata chiarita, anche se è opinione diffusa che sia legata a fattori ormonali, dato che tali diversità si riducono in

soggetti al di sotto dei 12 anni e dopo la menopausa. La temperatura condiziona notevolmente la latenza delle onde. L'ipotermia determina un aumento della latenza delle onde I e V, rispettivamente di 0,05 ms/C e 0,15-0,20 ms/C, e del tempo di conduzione. L'ipertermia ha un effetto contrario. Il livello di attenzione del paziente non condiziona le ABR, si può anzi affermare che la sedazione ed il sonno facilitino l'acquisizione, in quanto eliminano gran parte degli artefatti dovuti alla tensione muscolare. L'azione dei farmaci, anche in dosi superiori a quelle terapeutiche, non altera il potenziale uditivo tronco encefalico. L'esame può essere svolto anche in pazienti in anestesia generale e in coma da intossicazione da farmaci in cui è presente una marcata depressione dell'attività bioelettrica cerebrale.

2.6 Influenza del sistema di registrazione

La strumentazione utilizzata per l'acquisizione dei potenziali evocati uditivi deve consentire l'esecuzione dei test in completa sicurezza. Essa deve inoltre essere dotata di elevata sensibilità data l'esigua ampiezza della risposta evocata (dell'ordine dei 100 nV) e consentire così, mediante l'elaborazione del segnale, di discriminare tale risposta dal rumore di fondo.

La catena di registrazione è costituita dai seguenti stati:

- Interfaccia elettrodi-paziente;
- Amplificazione;
- Filtraggio;
- Conversione analogico-digitale;
- Elaborazione segnali acquisiti;
- Visualizzazione e memorizzazione dei risultati.

Interfaccia elettrodi-paziente

L'interfaccia elettrodi-paziente può essere schematizzata come il parallelo di un resistore e di un condensatore. L'impedenza elettrica che si presenta a tale interfaccia dipende da numerosi fattori come il tipo di pasta conduttrice utilizzata, le modalità con le quali la cute viene sgrassata e la sudorazione della pelle. Il suo valore è comunemente accettato se inferiore ai 3-5 KOhm. Il misuratore di impedenza funziona in corrente alternata, evitando in questo modo di polarizzare gli elettrodi e che le correnti che arrivano al paziente siano superiori ai limiti di sicurezza (3).

Posizione degli elettrodi

Il posizionamento degli elettrodi condiziona la morfologia e l'ampiezza delle onde ABR che a loro volta riflettono la localizzazione delle diverse strutture neuronali responsabili delle risposte evocate. L'elettrodo di terra viene generalmente collocato sulla guancia (o in alternativa sul collo o sulla fronte), quello attivo al vertice (o nella parte alta della fronte) e quello di riferimento alla mastoide o al lobo auricolare di ciascun orecchio.

Amplificazione

Il segnale captato dagli elettrodi viene amplificato in modo tale che la sua intensità risulti adatta all'ingresso del convertitore analogico-digitale. Lo stadio di amplificazione viene generalmente realizzato impiegando un amplificatore operazionale in configurazione differenziale.

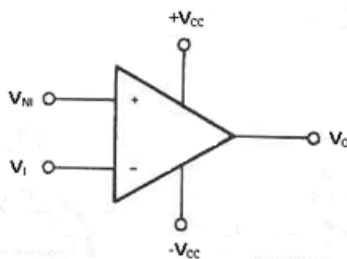


Figura 8 Rappresentazione schematica di un amplificatore operazionale, dove V_{IN} e V_I rappresentano rispettivamente l'ingresso non invertente e quello invertente, V_O l'uscita, V_{CC} la tensione di alimentazione.

Un amplificatore differenziale può essere pensato come un blocco funzionale dotato di due ingressi (ingresso invertente I e ingresso non invertente NI) e di due uscite (U1 e U2). Vengono definite V_I la differenza di potenziale (ddp) esistente fra ingresso invertente e massa, V_{NI} la ddp esistente tra l'ingresso non invertente e massa e, V_{U1} la ddp tra l'uscita principale e massa. Nel caso ideale il legame ingresso uscita può essere espresso come:

$$V_{U1} = A(V_{NI} - V_I).$$

Tuttavia, in un amplificatore differenziale reale, i segnali presenti in ingresso non vengono generalmente sottoposti alla medesima amplificazione e il modello reale è meglio descritto dalla seguente relazione:

$$V_{U1} = A_1 V_{NI} - A_2 V_I$$

dove A_1 e A_2 , reali e positivi, indicano rispettivamente l'amplificazione del segnale che si presenta all'ingresso non invertente e a quello invertente. Si definisce ora una componente differenziale data da

$$V_D = V_{IN} - V_I$$

e una componente di modo comune

$$V_S = \frac{V_{NI} + V_I}{2}.$$

Sostituendo queste due relazioni nell'equazione di V_{U1} sopra descritta, si ottiene il legame che lega la tensione in uscita alle componenti di modo comune e di modo differenziale:

$$V_{U1} = V_D \frac{A_1 + A_2}{2} + V_S (A_1 - A_2)$$

dove con $A_D = \frac{A_1 + A_2}{2}$ viene indicato il guadagno di modo differenziale e, con $A_C = A_1 - A_2$ il guadagno di modo comune. Il primo termine dell'equazione rappresenta la componente desiderata, ovvero la tensione differenziale, nella quale eventuali rumori vengono automaticamente eliminati data l'operazione di sottrazione. Viceversa, la componente A_C dovrebbe tendere a 0, per rendere il circuito immune ai disturbi presenti in ingresso. Infatti, supposto che il disturbo sia un rumore che si somma in maniera uguale a V_{NI} e V_I , il guadagno A_C amplifica la tensione di modo comune, amplificando quindi anche il disturbo presente in ingresso. Le caratteristiche appena descritte di un amplificatore differenziale permettono teoricamente, di annullare quei segnali di disturbo che si presentano in concordanza di fase agli ingressi dell'amplificatore durante l'acquisizione dei potenziali evocati; le risposte ABR, per la particolare disposizione degli elettrodi e per come vengono generati, giungono con caratteristiche diverse all'elettrodo attivo e a quello di riferimento e vengono dunque conservate nel passaggio attraverso l'amplificatore. La capacità di un amplificatore differenziale di respingere il segnale che si presenta uguale ai due ingressi viene quantificato grazie al cosiddetto CMRR (*Common Mode Rejection Ratio* o Rapporto di Reiezione di modo comune) definito come il rapporto tra il guadagno di modo differenziale e il guadagno di modo comune:

$$CMRR = \left| \frac{A_D}{A_C} \right|.$$

Un amplificatore differenziale reale è tanto più vicino al modello ideale quanto più elevato è il suo CMRR e dalla precedente relazione si può facilmente dedurre che il suo valore sarà tanto maggiore, quanto più piccolo sarà in guadagno A_C . Durante l'acquisizione dei potenziali evocati, il paziente stesso funge da antenna che va ad amplificare questa componente indesiderata che viene ridotta grazie a specifiche tecniche. A tale scopo viene impiegato un amplificatore strumentale che, come mostrato in Figura 9, combina al suo interno un amplificatore differenziale (a destra) collegato all'uscita, e un circuito interconnesso (a sinistra) che presenta al suo interno due amplificatori operazioni collegati ai due ingressi.

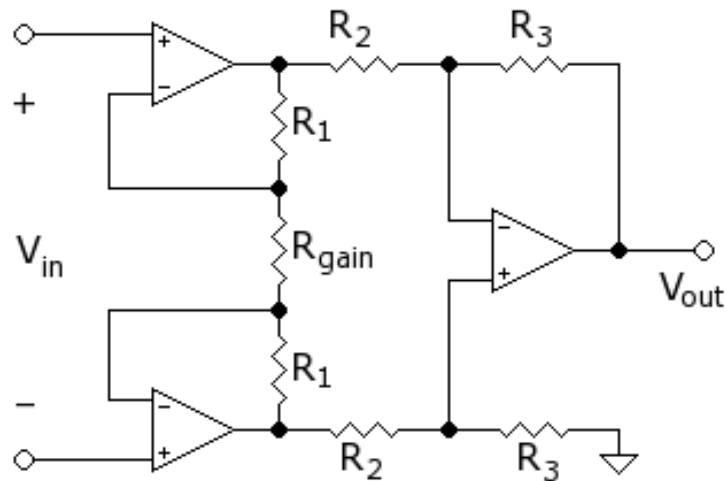


Figura 9 Amplificatore strumentale.

Grazie a questa configurazione, nella quale ogni ingresso è collegato al morsetto non invertente di uno dei due operazionali, si ottiene un'impedenza d'ingresso più elevata: essa deve raggiungere valori dell'ordine dei 50M Ω , così da limitare la corrente assorbita in ingresso e garantire la sicurezza del paziente. Un ulteriore accorgimento per ridurre l'interferenza di modo comune consiste nell'utilizzare un circuito di "massa attiva": in questo caso il riferimento di massa del paziente, ovvero l'elettrodo di massa, attua una compensazione attiva della componente di modo comune presente agli altri due elettrodi. Inoltre il circuito che opera l'effettiva amplificazione deve essere galvanicamente isolato dal circuito di acquisizione, ovvero queste sezioni devono essere tra loro separate, in modo tale che tra le due non possa avvenire il passaggio di corrente continua.

Stadio di filtraggio

Nella acquisizione dei potenziali evocati si registrano artefatti classificabili in due categorie a seconda che si presentino o meno in concomitanza con lo stimolo. Gli artefatti agganciati temporalmente allo stimolo sono causati dalle modalità di stimolazione o alla strumentazione impiegata, dovuti ad esempio ad accoppiamenti elettromagnetici; nel secondo caso, anche un disturbo di piccola ampiezza può compromettere la registrazione della risposta evocata. Artefatti non correlati allo

stimolo possono essere provocati da movimenti del soggetto, da battiti di ciglia, da variazioni del potenziale corneo-retinico durante i movimenti degli occhi e dal battito cardiaco. Generalmente presentano ampiezza significativa e vanno ad alterare il risultato dell'operazione di *averaging*. In entrambi i casi la banda di frequenze in cui sono contenuti i segnali va a sovrapporsi a quella in cui sono presenti i disturbi. Ne consegue che il tipo di filtraggio scelto rappresenterà un compromesso tra la massima eliminazione dei disturbi e la minor distorsione possibile della risposta evocata. Ad esempio lo spettro dell'onda V si colloca tra i 100 e i 500 Hz: per la sua identificazione si può utilizzare un limite per le frequenze inferiori piuttosto basso, che lascia però inalterate le componenti di rumore a bassa frequenza. Solitamente si utilizzano filtri con banda passante 300-1500 Hz, anche se ad intensità di stimolazione prossime alla soglia acustica è consigliabile spostare la frequenza di taglio del passa alto a 30 Hz poiché in queste condizioni le ABR presentano uno spettro spostato verso le basse frequenze. In questa fase iniziale del progetto questo stadio non è stato tuttavia implementato, ma sarà sicuramente oggetto di studio in futuro.

Conversione analogico-digitale

In questo stadio, il segnale elettrico captato dagli elettrodi, amplificato e filtrato, viene convertito in un segnale digitale. La conversione analogico-digitale (A/D) è il processo di trasformazione di una grandezza analogica, continua nel tempo e in ampiezza, in una grandezza digitale, discreta nel tempo e in ampiezza. Un convertitore A/D richiede, quindi, due processi di discretizzazione: uno nel dominio del tempo, che prende il nome di campionamento e uno in ampiezza, che prende il nome di quantizzazione. Per evitare di introdurre errori legati alla frequenza di campionamento è necessario utilizzare una frequenza adatta al segnale da analizzare: teoricamente è sufficiente una frequenza di campionamento pari al doppio della massima frequenza del segnale d'ingresso per ricostruire quest'ultimo a partire da un numero finito di suoi campioni (teorema del campionamento di Nyquist-Shannon). L'importanza di questa condizione risulta evidente andando a studiare il segnale nel dominio delle frequenze. Lo spettro di un segnale campionato

sarà uguale allo spettro del segnale originale ripetuto periodicamente in frequenza con periodo di ripetizione uguale alla frequenza di campionamento F_s , quindi se la frequenza massima del segnale originale supera $\frac{F_s}{2}$, si avranno sovrapposizioni dello spettro del segnale campionato. Questa sovrapposizione rende impossibile l'esatta ricostruzione del segnale originale che risulterà distorta (*fenomeno di aliasing*). Nel caso delle ABR la frequenza massima del segnale è pari ad 1kHz e, per una più accurata ricostruzione del segnale, è preferibile scegliere un valore di F_s pari a 4-5 volte questa frequenza, come attuato nel nostro sistema di acquisizione, nel quale si è scelto di campionare a 44100 Hz come descritto in 3.2.1. Il processo di discretizzazione in ampiezza o quantizzazione, introduce inevitabilmente un'incertezza, detta errore di quantizzazione. Il segnale digitale in uscita da un convertitore A/D, infatti, è per definizione costituito da un numero finito di bit (N) che identificano 2^N intervalli di quantizzazione, ciascuno di ampiezza

$$A_d = \frac{V_{FS}}{2^N - 1}$$

dove V_{FS} denota il valore di fondo scala. Pertanto, tutti i livelli analogici compresi in un particolare intervallo di quantizzazione dopo la conversione A/D risultano indistinguibili, provocando una perdita di informazione. L'entità dell'errore di quantizzazione risulta tanto minore quanto maggiore è la risoluzione del convertitore A/D, definita dal numero N di bit in uscita. In particolare esso sarà dato dalla differenza tra il valore misurato ad un dato istante temporale del segnale analogico a_d e il valore a ad esso associato dal convertitore A/D; l'errore di quantizzazione massimo è dato da:

$$\varepsilon = \pm \frac{A_d}{2}$$

Averaging

Il potenziale evocato, che ha ampiezze massime di ordine variabile tra la frazione di μV e il μV , non può essere misurato separatamente dal segnale EEG di fondo ad esso sovrapposto, che presenta ampiezze di qualche decina di μV . Per riuscire ad

isolare la risposta desiderata dal rumore che la sovrasta si ricorre alla tecnica dell'*averaging*. Per il segnale misurato viene ipotizzato un modello additivo:

$$y(t) = u(t) + v(t)$$

dove con $y(t)$ viene indicato il segnale misurato, con $u(t)$ il potenziale evocato e con $v(t)$ il rumore EEG. Al soggetto vengono proposti N stimoli identici ed equispaziati nel tempo e dopo ogni stimolo viene misurata una *sweep* (o epoca) di segnale. La stima del potenziale evocato ($\hat{u}(t)$) può essere allora calcolata come la media coerente di un numero elevato N di epoche:

$$\hat{u}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i(t).$$

Supponendo che la risposta evocata si mantenga costante in ogni epoca di segnale misurato, la precedente formula si può riscrivere come:

$$\hat{u}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u_i(t) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t) = u(t) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t).$$

Il rumore EEG di fondo può suporsi stazionario durante la registrazione e indipendente da sweep a sweep, e conseguentemente le N misure $v_i(t)$, possono essere pensate come N realizzazioni indipendenti della stessa variabile aleatoria e, conseguentemente, per la legge dei grandi numeri, si può affermare che la media coerente di tali realizzazioni

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t)$$

converge al valore atteso $E[v(t)] = 0$, che può essere sostituito al secondo termine dell'ultima eguaglianza. Per N sufficientemente elevato è dunque possibile ottenere una stima coerente della risposta evocata. In particolare si può dimostrare che il rapporto segnale rumore, aumenta linearmente all'aumentare del numero di epoche.

Considerando una sola epoca, esso può essere calcolato come il rapporto tra l'energia¹ del segnale utile e l'energia del rumore:

$$SNR^1 = \frac{E^1_{s.u.}}{E^1_r}$$

Andando a mediare N epoche si ottiene:

$$E^N_{s.u.} = \sum_{k=1}^M u^2(t_k) = E^1_{s.u.}$$

per il segnale utile, mentre per il rumore, l'energia vale

$$\begin{aligned} E^N_r &= \sum_{k=1}^M \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i(t_k) \right)^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{k=1}^M \left(\sum_{i=1}^N v_i(t_k) \right)^2 \\ &= \frac{1}{N^2} \sum_{k=1}^M \sum_{i=1}^N v_i(t_k)^2 + \frac{1}{N^2} \sum_{k=1}^M \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \sum_{i=1}^N v_j(t_k) v_i(t_k) \right\} \\ &= \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \left(\sum_{k=1}^M v_i(t_k)^2 \right) + \frac{1}{N^2} \sum_{k=1}^M \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \sum_{i=1}^N v_j(t_k) v_i(t_k) \right\} \\ &= \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N E^1_r + \frac{1}{N^2} \sum_{k=1}^M \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \sum_{i=1}^N v_j(t_k) v_i(t_k) \right\} \end{aligned}$$

nella quale, per N che tende all'infinito il secondo membro tende a 0 e risulta

$$E^N_r = \frac{1}{N} E^1_r$$

¹ Dato un segnale $x(t)$, noto ai tempi t_1, t_2, \dots, t_M , si definisce energia di x la quantità $E_x = \sum_{k=1}^M x^2(t_k)$.

e conseguentemente

$$SNR^N = \frac{E^N_{s.u.}}{E^N_r} = \frac{E^N_{s.u.}}{\frac{E^N_r}{N}} = N \frac{E^1_{s.u.}}{E^1_r} = N SNR^1.$$

I risultati dell'applicazione di questa tecnica per l'estrazione delle risposte evocate ABR e' illustrata in Figura 10 : dopo la media delle prime 1000 epoche l'andamento ABR risulta già ben definito e migliora ulteriormente aumentando il numero di stimoli.

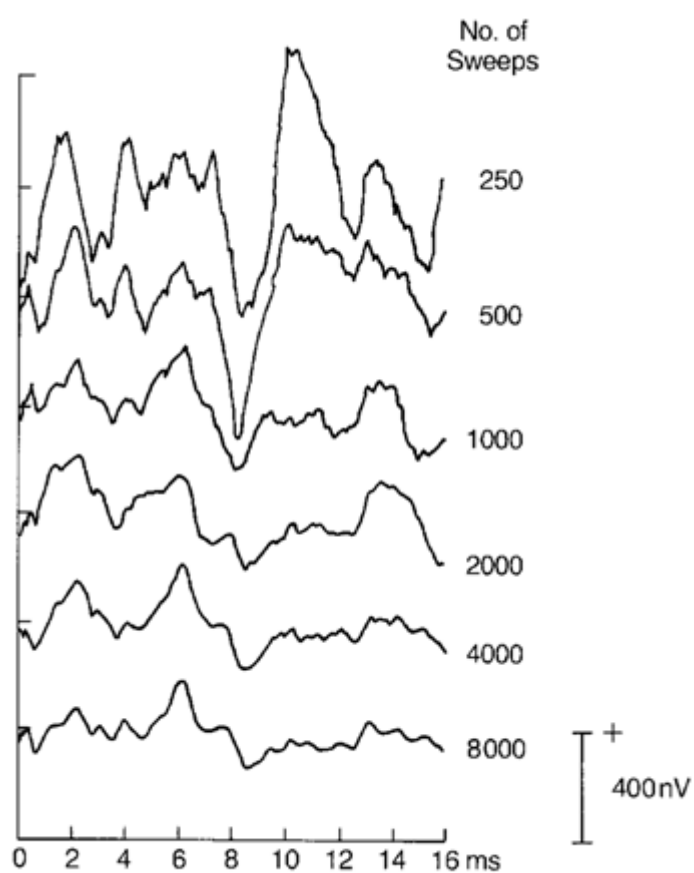


Figura 10 Andamento della media sincrona delle risposte evocate ABR al crescere del numerodi sweep mediate.

Capitolo 3

Sistema di acquisizione

Il lavoro di tesi svolto si è focalizzato sullo sviluppo di un sistema per l'acquisizione dei potenziali evocati uditivi ABR. Nella fase di stimolazione vengono generati stimoli uditivi di breve durata, riprodotti per mezzo di un elaboratore e inviati al paziente con un apparecchi endoauricolari. Sul capo del soggetto in esame vengono posti degli elettrodi di superficie: il segnale captato viene amplificato ed inviato al computer stesso; per l'acquisizione e la conversione A/D dei segnali acquisiti si è scelto di utilizzare la scheda audio che presenta caratteristiche adatte al trattamento dei dati d'interesse. Il sistema appena descritto rappresenta di fatto una fase intermedia dello sviluppo in quanto il prodotto finale presenterà alcune differenze sostanziali. In particolare questo dispositivo si occuperà di generare le sequenze di stimolazione, dell'acquisizione dei segnali, della loro amplificazione, della conversione A/D, di un primo stadio di filtraggio e dell'invio dei dati al computer. La scelta di utilizzare in via provvisoria la scheda audio è stata decisa per consentire lo sviluppo del software di acquisizione parallelamente alla realizzazione hardware del prodotto, e poter individuare e risolvere le problematiche ad esso legate più agevolmente. L'interfaccia sviluppata, mostrata in Figura 11, consente di scegliere il tipo di esame desiderato, impostare i parametri di stimolazione e visualizzare in tempo reale il segnale acquisito assieme alla media sincrona delle epoche calcolata durante l'acquisizione stessa.

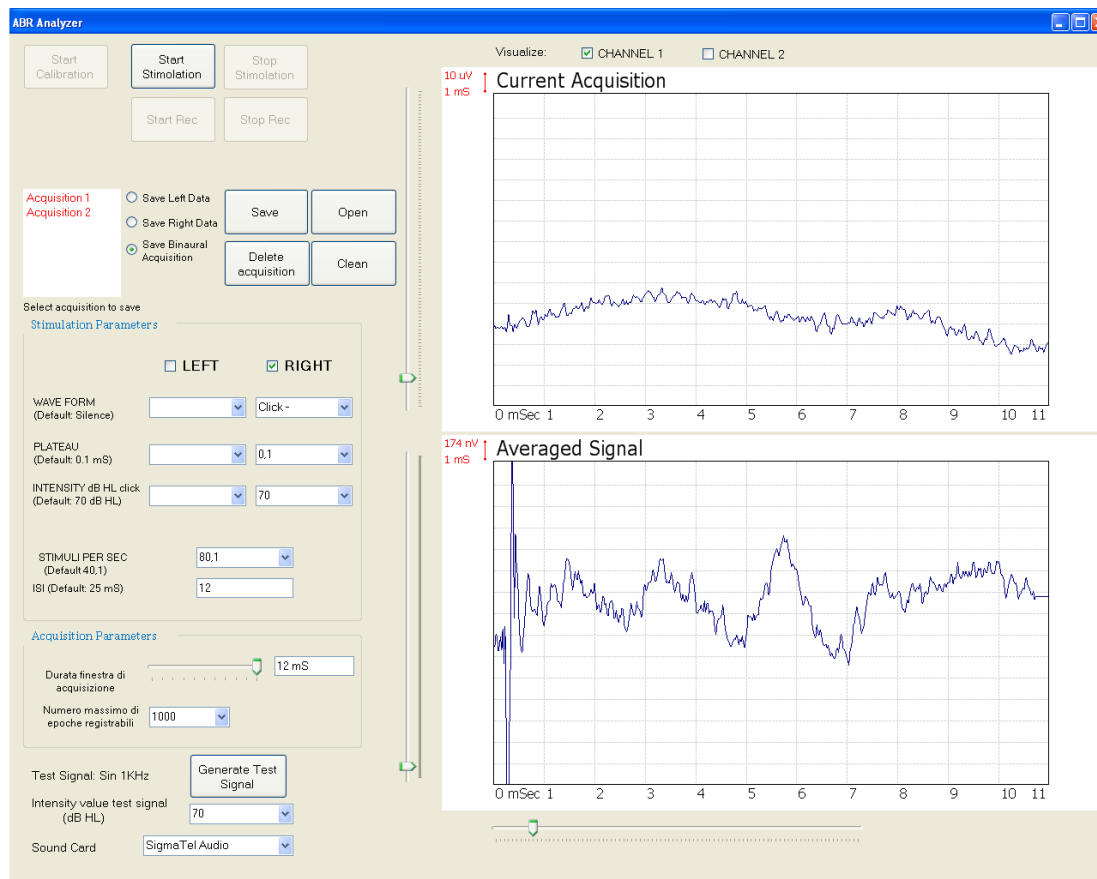


Figura 11 Interfaccia sviluppata.

La sezione in alto a sinistra consente di avviare e di terminare la fase di stimolazione (*Star Stimulation*, *Stop Stimulation*), e quella di registrazione dei dati acquisiti (*Start Rec*, *Stop Rec*); i dati possono essere salvati in memoria (*Save*), e caricati successivamente (*Open*) o eliminati (*Delete Acquisition*). La sezione sottostante consente di impostare i parametri di stimolazione: è possibile scegliere quale canale stimolare, il tipo di stimolo, il plateau, l'intensità e la frequenza di stimolazione. Ai parametri di acquisizione è dedicata la parte sottostante, dove è possibile impostare la durata della finestra di osservazione e il numero massimo di epoche registrabili. È inoltre fornita la possibilità di generare una sinusoide ad un 1 KHz e di selezionare la sua intensità. Nella parte destra della schermata vengono visualizzate l'acquisizione corrente, in alto, e l'evoluzione della media sincrona, in basso.

Si è scelto di utilizzare come linguaggio di programmazione Microsoft Visual C#, così da consentire l'impiego di alcune librerie già realizzate da *Inventis*, e le librerie *Microsoft DirectX DirectSound* per l'interfacciamento con la scheda audio.

3.1 Stimolazione

3.1.1 Componenti hardware

Gli stimoli uditivi generati e riprodotti per mezzo della scheda audio, vengono inviati al paziente mediante apparecchi endoauricolari *E-A-RTONE GOLD 3A* (Figura 12) che utilizzano tappi di schiuma *E-A-RLINK* (in giallo in figura), che fungono da sistema di propagazione del suono, occludendo completamente il condotto esterno e attenuando contemporaneamente il rumore ambientale. Grazie al loro impiego vengono minimizzate le interferenze elettromagnetiche presenti a livello degli elettrodi.



Figura 12 E-A-RTONE GOLD 3A.

La loro risposta in frequenza è illustrata in Figura 13, nella quale si può notare l'effetto passa basso con soglia a 5 kHz, come descritto in 2.4.

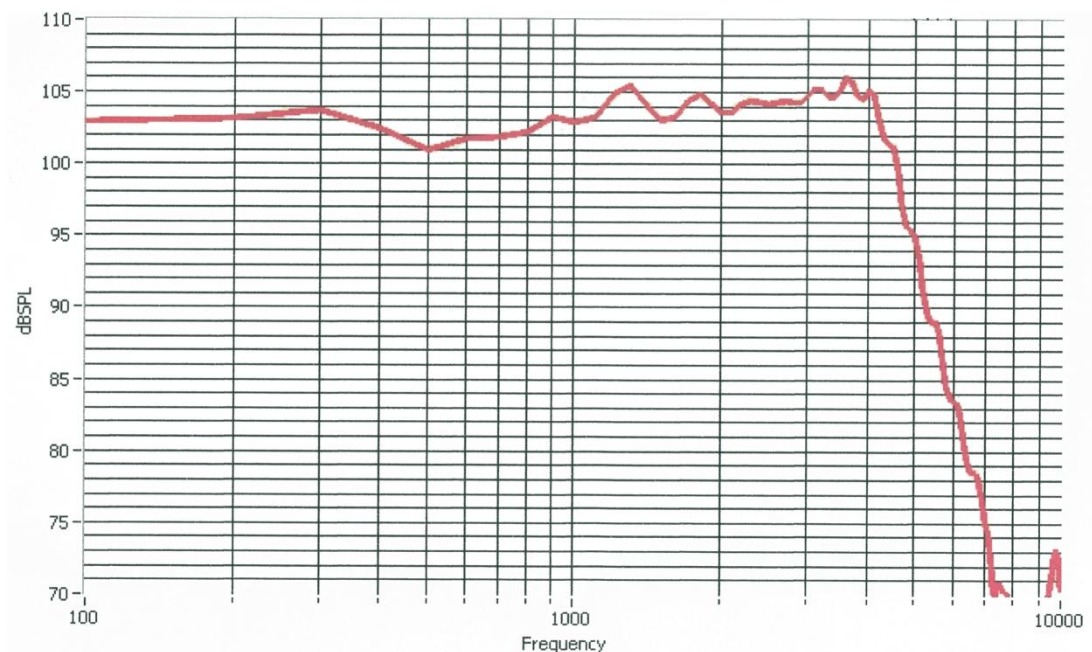


Figura 13 Risposta in frequenza degli apparecchi endoauricolari E-A-RTONE GOLD 3A.

3.1.2 Software

Le *Microsoft DirectX* mettono a disposizione del programmatore un set di *API* (*Application programming interface*) per sviluppare applicazioni multimediali. In particolare si sono utilizzate le *DirectSound* che forniscono un supporto per la registrazione e la riproduzione dei suoni mettendo a disposizione un'interfaccia tra le applicazioni e i driver della scheda audio. Esse consentono la gestione dei flussi audio in ingresso e in uscita e permettono di mixare un numero illimitato di sorgenti audio. Per la riproduzione dei suoni *DirectSound* crea automaticamente un buffer primario, i quali campioni vengono convertiti in suono direttamente dalla scheda audio. Spetta invece all'applicazione creare oggetti della classe *SecondaryBuffer* che possono contenere un singolo suono o un flusso audio. Quando il contenuto dei

SecondaryBuffer viene riprodotto, *DirectSound* combina i suoni in essi presenti in un'unica sequenza che verrà inviata alla periferica di output. Il Secondary buffer è un buffer circolare che viene suddiviso in segmenti di pari durata. In questo modo andando a riempire di volta in volta il settore appena letto con nuovi dati è possibile riprodurre sequenze di qualsiasi durata. E' possibile capire quando è necessario caricare nel *SecondaryBuffer* la porzione successiva del suono da riprodurre verificando la posizione del cursore di riproduzione o grazie a degli eventi di notifica lanciati quando tale cursore raggiunge dei punti prestabiliti del buffer. Il buffer utilizzato ha dimensioni di 38400 byte, suddivisi in quattro settori da 9600 byte, corrispondenti ciascuno a 54 ms di acquisizione; gli eventi di notifica vengono lanciati ogniqualvolta il cursore di riproduzione viene a trovarsi nella posizione iniziale di ogni settore, e avvisa che il settore precedente è stato riprodotto ed è pronto per essere sovrascritto con una nuova porzione di dati. L'ipotesi di interrogare il cursore di riproduzione prima della scrittura di ciascun dato, e' stata scartata poiché quest'operazione, effettuata così di frequente, avrebbe rallentato l'esecuzione del programma.

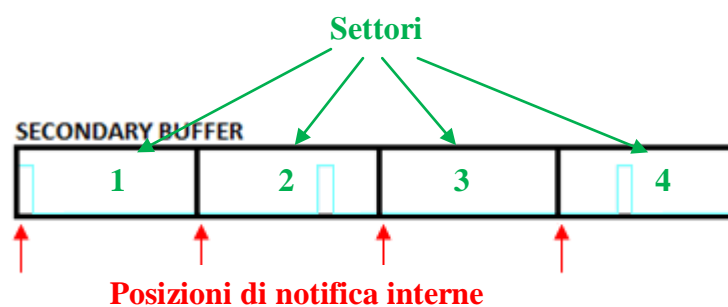


Figura 14 Rappresentazione schematica del SecondaryBuffer.

Il singolo stimolo viene creato e allocato in un array di dimensione corrispondente all'intervallo interstimolo (ISI) che conterrà la forma d'onda rettangolare propria del click e un numero di zeri pari alla differenza tra l'ISI e il *plateau*. La forma d'onda così ottenuta viene ripetuta più volte, e viene creato un array che contiene la fusione

delle sequenze da inviare al canale 1 e al canale 2, con i dati destinati ai due canali memorizzati in modo alternato: ad un dato della sequenza 1 seguirà un dato della sequenza 2 e così via. E' possibile scegliere una stimolazione di tipo monoaurale o binaurale, inviando stimoli uguali o diversi nei due canali.

3.2 Acquisizione

3.2.1 Componenti hardware

Elettrodi

Vengono utilizzati degli elettrodi a coppa, mostrati in Figura 15.



Figura 15 Elettrodi a coppa d'argento.

Gli elettrodi sono prima riempiti di pasta elettroconduttrice e successivamente posizionati sulla pelle, accuratamente abrasa. L'elettrodo attivo viene posizionato sulla fronte in corrispondenza della linea dei capelli, l'elettrodo di riferimento sulla

mastoide e la massa in corrispondenza dello zigomo, come mostrato in Figura 16.



Figura 16 Posizionamento degli elettrodi.

Stadio di amplificazione

Lo stadio di amplificazione è stato realizzato impiegando un prototipo di Bioamplificatore sviluppato e prodotto da *Inventis*. Il *Bioamplificatore* è un amplificatore strumentale a due canali, progettato per funzionare con 4, 5 o 6 elettrodi riconfigurabili. Presenta un circuito a “massa attiva” per la compensazione dei disturbi di rete, un isolamento galvanico tra la sezione collegata al paziente e quella in contatto con il sistema di acquisizione e una sezione di misura dell’impedenza di contatto degli elettrodi. Ha un fattore di amplificazione di 80 dB e banda passante da 0,5 Hz a 8 KHz. Il *crosstalk*, inteso come l’interferenza tra un canale e l’altro, è di -50 dB ad una frequenza di 100 Hz; il rumore di fondo misurato all’uscita dell’amplificatore è di -70 dB relativi ad 1 V RMS: sul segnale amplificato si avrà un rumore di fondo dell’ordine dei 30 nV. Il CMRR ha un valore pari a 110 dB.



Figura 17 Bioamplificatore utilizzato.

Conversione Analogico/Digitale

Il segnale analogico, dopo essere stato amplificato, viene trasferito al computer, tramite l'ingresso microfonico, e convertito in un segnale digitale per mezzo della scheda audio integrata. La conversione viene attuata con una frequenza di campionamento di 44100 Hz, che risulta adatta alla natura del segnale da campionare come descritto in 2.6. Viene utilizzata una rappresentazione a 16 bit, con valore di fondo scala pari a 616 mV e passo di quantizzazione di 2 μ V, corrispondente a 61,6 μ V e 2nV sul segnale non amplificato e calcolati seguendo la procedura illustrata in 3.3.2.

3.2.2 Software

Come detto in precedenza, la digitalizzazione del segnale avviene per mezzo della scheda audio, con la quale ci si è interfacciati grazie alle *Microsoft DirectX DirectSound*. I dati in ingresso vengono scritti in un oggetto della classe *CaptureBuffer* che utilizza a tal scopo un buffer circolare. Sempre grazie all'utilizzo di posizioni di notifica stabilite all'interno del buffer, è possibile memorizzare una porzione di dati alla volta, prima che essa venga sovrascritta. Le dimensioni scelte per tale buffer sono le medesime del *SecondaryBuffer* (4 settori di 9600 byte ciascuno) e come in quel caso le posizioni di notifica sono rappresentate dalle posizioni iniziali di ciascun settore; un evento viene scatenato ogniqualvolta il cursore di scrittura raggiunge una di queste posizioni e determina la memorizzazione dei dati, contenuti nel settore appena scritto, in un'apposita struttura che conterrà l'informazione acquisita suddivisa in epoche.

3.2.3 Sincronizzazione con la stimolazione

Durante l'acquisizione i dati vengono suddivisi in sequenze di lunghezza pari alla finestra di osservazione, in modo che ogni sequenza corrisponda ad un'epoca e il suo istante iniziale coincida con l'istante in cui viene riprodotto lo stimolo uditivo. Le latenze delle onde ABR sono dell'ordine dei millisecondi, per questo motivo anche un minimo disallineamento tra l'inizio della stimolazione e l'inizio della memorizzazione di una nuova epoca può alterare l'acquisizione. Si è quindi scelto l'utilizzo di un timer ad alte prestazioni fornito dal sistema operativo e non dal framework .Net. La precisione offerta da questo timer è in teoria dell'ordine dei ns. In particolare si è impiegata una funzione in grado di fornisce l'intervallo di tempo trascorso tra due interrogazioni del timer successive; quest'ultimo viene interrogato una prima volta nell'istante iniziale della riproduzione dello stimolo (T1) e, una seconda volta, quando nel *CaptureBuffer* si verifica un evento di notifica interno (T2). In questo modo, conoscendo la frequenza di campionamento, è possibile stimare il numero di campioni riprodotti tra l'inizio della stimolazione (T1) e il verificarsi dell'evento di notifica (T2) e risalire, nei dati memorizzati, alla posizione

di memoria corrispondente all'inizio dello stimolo. In Figura 18 è illustrato schematicamente il meccanismo di sincronizzazione utilizzato.

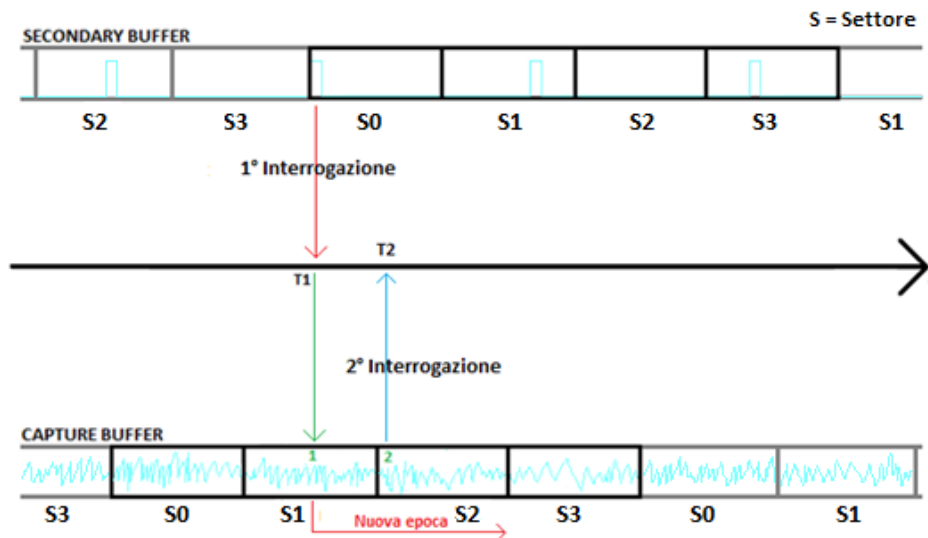


Figura 18 Schema del meccanismo di sincronizzazione utilizzato.

3.2.4 Elaborazione dei dati

Per ogni acquisizione viene creata una struttura dati per memorizzare i parametri che caratterizzano l'esame, i dati grezzi e la media sincrona di ciascun canale. I parametri memorizzati sono:

- Il tipo d'esame (ABR);
- L'orecchio stimolato (*left, right, binaural*);
- I parametri di stimolazione (tipo di stimolo, polarità, plateau, tempo di salita, tempo di discesa, intensità, cadenza di stimolazione);
- La durata della finestra di osservazione;
- Il numero massimo di epoche registrabili.

I dati grezzi, provenienti dal *CaptureBufferbyte* vengono innanzitutto ripartiti in epoche, che a loro volta vengono memorizzate in una matrice: ogni riga conterrà la porzione di segnale registrata in risposta ad uno stimolo per una durata pari alla lunghezza della finestra di osservazione; la media sincrona viene calcolata ogni volta che un'intera epoca viene acquisita e memorizzata.

I fattori che possono intaccare la bontà dei dati acquisiti sono molti, ad esempio la contrazione dei muscoli facciali o un battito di palpebra generano una componente di ampiezza relativamente elevata che va a sovrapporsi alla risposta evocata e al segnale EEG di fondo. Un artefatto da movimento come questi può alterare sensibilmente sia la media sincrona che una successiva elaborazione dei segnali. Per questo motivo le epoche che presentano un'ampiezza al di fuori del range di valori consentito ($\pm 61,6 \mu\text{V}$) vengono memorizzate ma non mediate; al termine dell'esame sarà possibile valutare la bontà dell'acquisizione andando a rapportare il numero di epoche registrate e il numero di epoche effettivamente utilizzate per il calcolo della media.

3.2.5 Salvataggio dei dati

Scrittura

Al termine di ogni registrazione viene creata una struttura dati che memorizza tutte le informazioni relative all'acquisizione. Una volta conclusa la sessione d'esame è possibile scegliere quali acquisizioni salvare, escludendo ad esempio quelle affette da artefatti da movimento; è inoltre possibile scegliere se salvare i dati acquisiti dal canale 1, dal canale 2 o da entrambi. Nella fase di salvataggio viene creato un file che presenta un *header* seguito da un flusso di dati. L'*header* contiene informazioni indispensabili per la corretta interpretazione dei dati che seguono:

- Il canale dal quale sono stati acquisiti i dati salvati (*left, right, binaural*);
- Numero di epoche memorizzate;
- Numero di epoche mediate;
- Lunghezza in byte di un'epoca;

- Byte per campione.

A seguire vengono memorizzati la media sincrona calcolata per il canale 1 e per il canale 2 e i dati grezzi dei due canali. Nel caso in cui si decida di salvare solo i dati di un canale il file sarà formato dall'*header*, la media calcolata sui dati di quel canale e i relativi dati grezzi. Quando un'acquisizione viene salvata viene creato un file di testo ad essa associato, che contiene tutte le informazioni relative ai parametri dell'esame:

- Tipo di esame (ABR) e orecchio stimolato (*left, right, binaural*);
- Stimoli al secondo;
- Durata della finestra d'analisi;
- Pari o dispari: viene salvata questa informazione relativa alla prima epoca memorizzata (informazione importante nel caso in cui si stimoli con click a polarità alternata per associare ciascun'epoca alla polarità dello stimolo corrispondente);
- I parametri degli stimoli inviati al canale 1 e al canale 2.

Lettura

Prima, dopo e durante la procedura d'esame le acquisizioni salvate in memoria possono essere caricate e la media del tracciato può essere visualizzata. Questa operazione risulta molto utile quando si desidera confrontare l'acquisizione corrente con altre acquisizioni dello stesso paziente salvate in precedenza, anche a distanza di tempo.

3.3 Calibrazione

3.3.1 Calibrazione del sistema di stimolazione

Non esiste una norma specifica per gli strumenti ABR, tuttavia nella CEI EN 60645-3 (5) riguardante gli audiometri si specificano i metodi di misura dei segnali di breve durata (click e burst). Lo scopo della normativa è quello di garantire che stimoli audiometrici di breve durata siano misurati allo stesso modo e che gli apparecchi siano calibrati utilizzando metodi definiti, così da ottenere risultati confrontabili. In particolare, per ciascun tipo di segnale, il costruttore deve specificare le seguenti caratteristiche dello strumento:

- Tipo di segnale di riferimento utilizzato;
- Tipo di trasduttore e relativo tipo di simulatore d'orecchio, accoppiatore meccanico o misuratore di livello acustico usato e metodo di accoppiamento tra il trasduttore ed il sistema di misura;
- Livello misurato in dB in termini di livello equivalente di pressione acustica picco-picco o livello equivalente di forza vibratoria picco-picco;
- Polarità del segnale elettrico d'uscita;
- Forma della salita e della discesa dell'involuppo (lineare, \cos^2 , hanning etc.).

Data la breve durata dei segnali considerati, non è possibile misurarne l'intensità utilizzando in modo diretto i normali fonometri ed è necessario servirsi del confronto con l'intensità di toni puri. Il click da calibrare è un segnale elettrico rettangolare con durata di $100 \pm 10 \mu\text{s}$ e tempi di salita e di discesa inferiori a $25 \mu\text{s}$ (Figura 19), mentre come segnale di riferimento si utilizza una sinusoide a 1000 Hz. L'unità di misura utilizzata per quantificare l'ampiezza assoluta di un click sono i dBpeSPL (*peak equivalent sound pressure level*). Questa grandezza è pari al valore espresso in dB SPL di una sinusoide a 1000 Hz avente la stessa ampiezza picco picco del click in esame come indicato schematicamente in Figura 20.

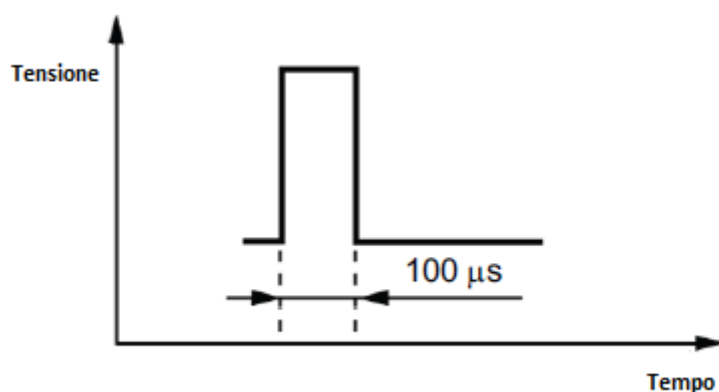


Figura 19 Impulso elettrico rettangolare di riferimento.

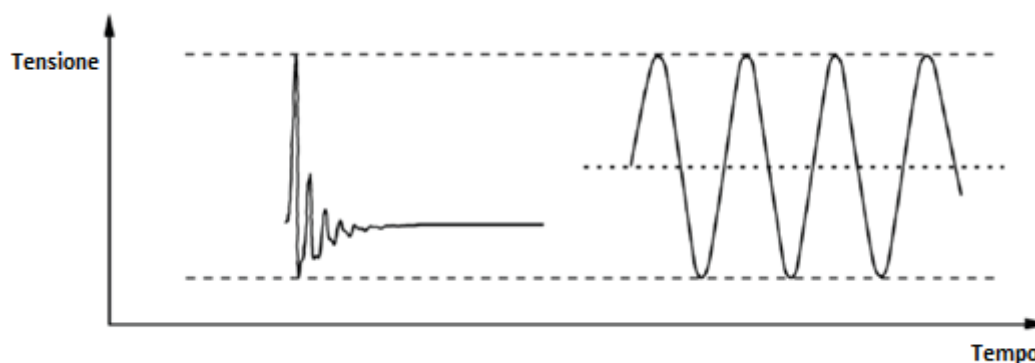


Figura 20 Illustrazione del metodo di misura dei livelli equivalenti del segnale picco-picco.

Durante lo svolgimento dell'esame l'intensità del click è espressa rispetto al valore di soglia mediano ottenuto su un numero sufficientemente elevato di normoudenti di entrambi i sessi e di età compresa tra i 18 e i 25 anni. Tale unità di misura viene definita peRETSPL (*peak-to-peak equivalent reference equivalent threshold sound pressure level*) e il suo zero corrisponde ad un click di ampiezza assoluta di 35,5 peSPL per il trasduttore utilizzato (6).

3.3.2 Calibrazione del sistema di acquisizione

La risposta evocata ABR ha un'ampiezza dell'ordine dei 100 nV e ad essa è sovrapposto un rumore di fondo di qualche decina di μV . Considerando che lo stadio di amplificazione ha un guadagno di 80 dB, i segnali all'uscita dell'amplificatore si presenteranno con ampiezza dell'ordine dei 100 mV.

L'ampiezza del segnale viene espressa dall'elaboratore con un numero puro adimensionale, corrispondente al rapporto intero tra la tensione in ingresso e il passo di quantizzazione; quest'ultimo è pari al rapporto tra la tensione di riferimento e il range di valori sul quale viene mappato il segnale in ingresso. È stata generata una sinusoide ad 1 KHz, con ampiezza di picco pari al massimo valore che permettesse la corretta visualizzazione del segnale stesso, senza evidenziare a video fenomeni di saturazione. Quest'ampiezza è stata misurata con un multimetro che fornisce in uscita il valore efficace (V_e) della tensione misurata, dal quale con la semplice formula

$$V_m = V_e \sqrt{2}$$

si ottiene un valore medio (V_m), pari a 616 mV di picco. Quest'ultimo viene considerato come valore di fondo scala e limite superiore per discriminare le epoche che saturano in ampiezza; in questo modo è possibile andare a calcolare la media sincrona delle sole epoche che non presentano valori al di fuori del range $\pm 61,6 \mu\text{V}$ (corrispondenti a $\pm 616 \text{ mV}$ sul segnale amplificato). Il passo di quantizzazione sul segnale originario non amplificato, calcolato come descritto in 2.6, risulta pari a 2 nV.

Capitolo 4

Risultati e conclusioni

I test sono stati effettuati su un soggetto normoudente di sesso femminile. Impiegando la strumentazione e le modalità descritte nel capitolo 3, sono state realizzate 25 acquisizioni con diversi parametri di stimolazione, finestra di osservazione e numero di epoche memorizzate. Il paziente è stato stimolato con *click train* a polarità positiva, negativa e alternata. Sono state impiegate stimolazioni monoaurali in entrambi gli orecchi. Di seguito sono riportate e descritte alcune tra le acquisizioni più significative.

4.1 Discussione dei risultati

I risultati ottenuti permettono di evidenziare la comparsa delle onde caratteristiche della risposta ABR, come è possibile notare nell'acquisizione 1, dove compaiono tutte le onde dalla I alla VI.

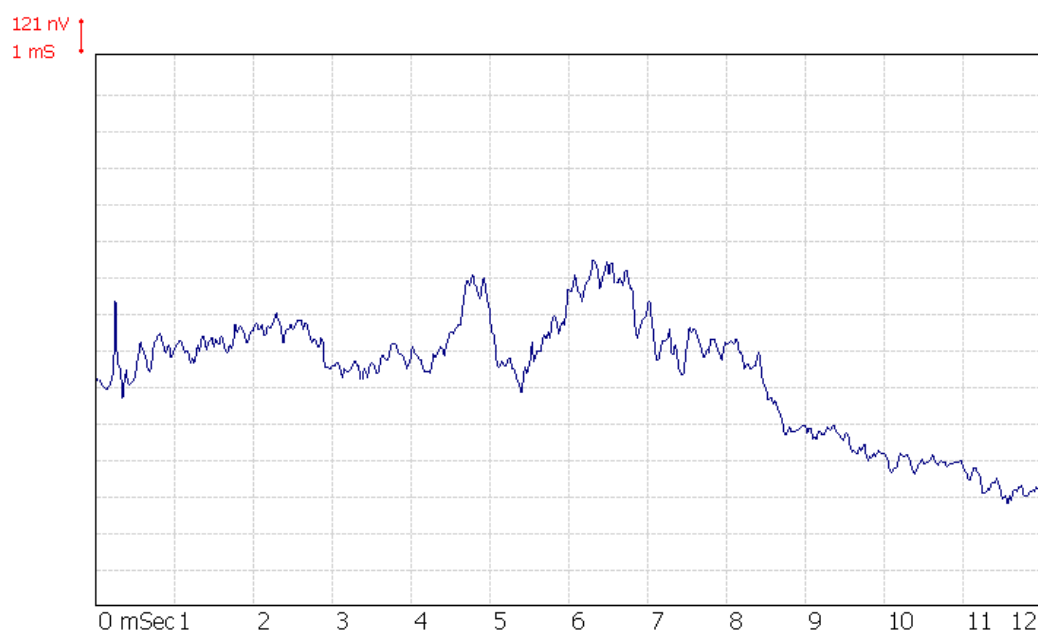


Figura 21 Acquisizione 1: media sincrona di 2000 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 1.

Orecchio stimolato	Destro
Tipo di stimolo	Click
Polarità	Rarefazione
Plateau (ms)	0,1
Intensità (dB HL)	60
Frequenza di stimolazione (stimoli/secondo)	20,1

Tabella 1 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 1.

Le onde principali della risposta ABR, I, III e V, si presentano rispettivamente tra i 2-3 ms, 4-5,5 ms, 6-7 ms. La seconda acquisizione è stata realizzata mantenendo invariati tutti i parametri di stimolazione ma diminuendo significativamente (di 30 dB) l'intensità. In questo caso non è possibile riscontrare la presenza di nessuna delle onde d'interesse, pur avendo mediato nei due casi il medesimo numero di epoche.

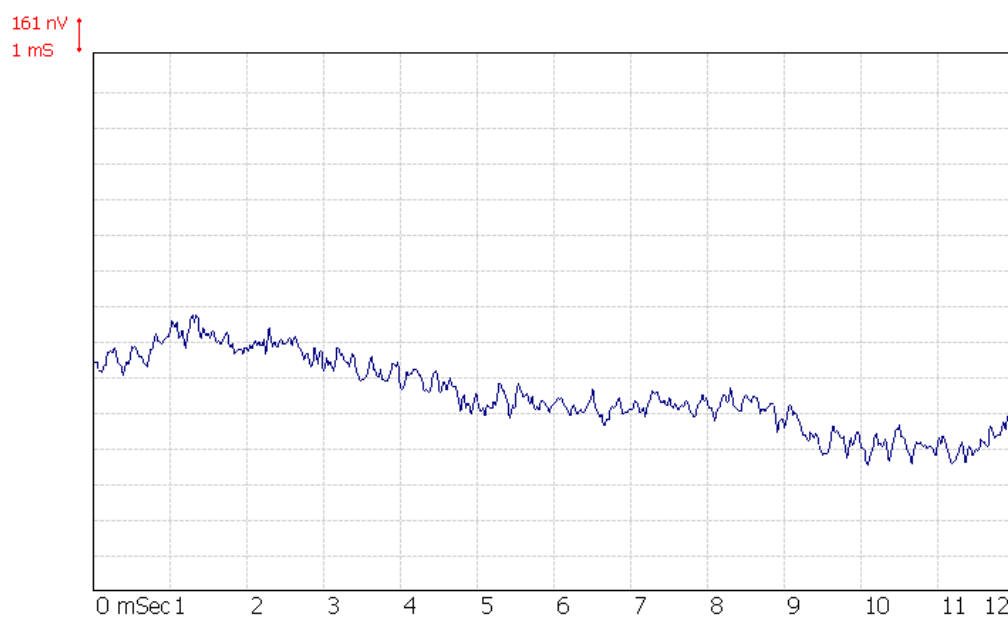


Figura 22 Acquisizione 2: media sincrona di 2000 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 2.

Orecchio stimolato	Destro
Tipo di stimolo	Click
Polarità	Rarefazione
Plateau (ms)	0,1
Intensità (dB HL)	30
Frequenza di stimolazione (stimoli/secondo)	20,1

Tabella 2 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 2.

All'aumentare dell'intensità e della frequenza di stimolazione le onde risultano più definite ed la loro comparsa viene rilevata dopo aver inviato un numero di stimoli di molto inferiore ai 2000, tipico valore indicato in letteratura (si veda a proposito (3) e (2)): un esempio e' rappresentato dall'acquisizione seguente, dove sono stati ottenuti buoni risultati dopo aver inviato 500 stimoli.



Figura 23 Acquisizione 3: media sincrona di 500 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 3.

Orecchio stimolato	Destro
Tipo di stimolo	Click
Polarità	Rarefazione
Plateau (ms)	0,1
Intensità (dB HL)	70
Frequenza di stimolazione (stimoli/secondo)	80,1

Tabella 3 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 3.

Si rileva la presenza dell'onda I in prossimità dei 2-3 ms, dell'onda III tra i 4-5 ms e dell'onda V tra i 6 e i 7. Ad intensità elevate risulta inoltre sempre più evidente la presenza di un artefatto di notevole ampiezza nel primo millisecondo di acquisizione, come si può notare nell'acquisizione 3. Sui segnali non è stato effettuato alcun tipo di filtraggio o soppressione degli artefatti e questo risulta evidente osservando la media sincrona di una qualsiasi acquisizione effettuata con intensità di stimolazione superiore ai 40 dB HL, e risulta invece assente ogniqualvolta l'intensità utilizzata sia al di sotto di questo valore. Un artefatto di questo tipo può essere classificato come un disturbo elettrico e si ipotizza essere dovuto principalmente ad accoppiamenti che si verificano all'interno del sistema. Quest'ultimi sono dovuti a fenomeni di *crosstalk*

interni al sistema di acquisizione e ad accoppiamenti tra la sezione che si occupa della generazione degli stimoli e della sezione di acquisizione dei segnali o tra i cavi elettrici usati per inviare gli stimoli e quelli usati per acquisire. Le ipotesi fatte sulla natura degli artefatti vengono confermate quando si va ad utilizzare una sequenza di stimolazione a polarità alternata; in questo caso la scomparsa dell'artefatto può essere ricondotta al fatto che l'accoppiamento avviene alternativamente con segno positivo e negativo e da luogo così ad una componente di ampiezza nulla sul segnale mediato come mostrato nell'acquisizione 4: nonostante la stimolazione sia avvenuta ad intensità elevata, l'artefatto non presenta ampiezza predominante come nel caso di click a polarità monofasica.

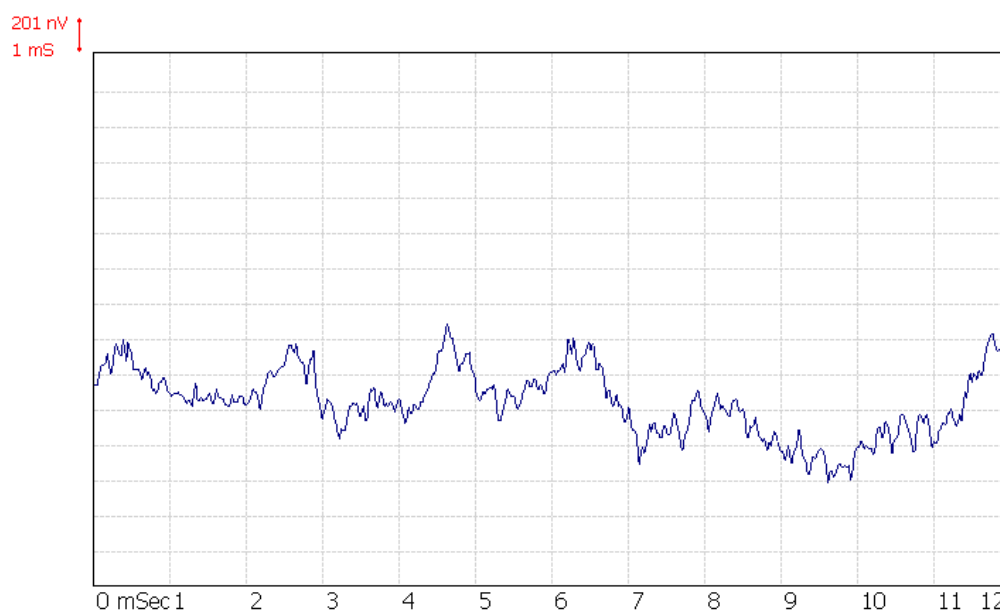


Figura 24 Acquisizione 4: media sincrona di 700 epoche misurate stimolando il paziente con il setup di stimolazione descritto nella Tabella 4.

Orecchio stimolato	Destro
Tipo di stimolo	Click
Polarità	Alternata
Plateau (ms)	0,1
Intensità (dB HL)	70
Frequenza di stimolazione (stimoli/secondo)	11,1

Tabella 4 Parametri di stimolazione impiegati nell'acquisizione 4.

4.2 Conclusioni

Il progetto finale prevede uno strumento di tipo pc-based, ovvero uno strumento che si interfaccia con l'operatore tramite il calcolatore, il quale consente di scegliere il setup dei parametri dell'esame, di memorizzare e visualizzare i dati acquisiti. Allo strumento vero e proprio verranno affidate la generazione delle sequenze di stimolo, la loro riproduzione, l'acquisizione dei segnali, la sincronizzazione e la suddivisione in epoche dei dati. Queste fasi, ad oggi, vengono interamente gestite dal computer e in particolare la stimolazione, l'acquisizione e la conversione A/D vengono attuate per mezzo della scheda audio. Questa scelta è dovuta alla necessità di sviluppare e testare la parte software del sistema, contemporaneamente allo sviluppo dell'hardware dedicato. Nonostante siano ancora numerose le modifiche e i miglioramenti da apportare, questa fase di sviluppo del prodotto ha consentito di fare delle acquisizioni nelle quali sono visibili gli aspetti caratteristici degli ABR. In futuro verrà approfondita la ricerca di sequenze di stimolazione, ad esempio utilizzando stimoli che consentano di evocare una risposta specifica in frequenza. Per migliorare la qualità del segnale acquisito e semplificare l'analisi delle ABR, è innanzitutto necessario attuare uno stadio di filtraggio, volto ad eliminare gli artefatti e ad aumentare la regolarità del tracciato. Migliorare la qualità dei segnali in gioco può portare ad una riduzione del numero di epoche necessarie per ottenere un segnale medio apprezzabile, e conseguentemente ridurre la durata dell'esame, risparmiando tempo e risorse. Verranno infine studiate tecniche in grado di valutare in tempo reale la qualità del segnale ottenuto al fine di interrompere l'acquisizione qualora l'aggiunta di nuove epoche non porterebbe alcun miglioramento significativo. Questo punto è molto importante in quanto consente di ridurre anche notevolmente la durata dell'esame, a vantaggio sia del paziente che dell'operatore.

Bibliografia

1. **Levy, R. M. Berne M. N.** *Fisiologia*. Milano : Casa Editrice Ambrosiana, 1995. ISBN 88-408-0698-9.

2. **Schmid, R.** *Metodi di Analisi dei Sistemi Neurosensoriali*. Bologna : Patron, 1986.

3. **Grandori, F.** *Potenziali Evocati Uditivi. Basi Teoriche e Applicazioni Cliniche*. Padova : Piccin, 1995. ISBN 88-299-1072-4.

4. CEI EN 60645-3. Elettroacustica - Apparecchi audiometrici. Parte 3: Segnali di prova di breve durata. 2008-09.

5. UNI EN ISO 389-6. Acustica. Zero di riferimento per la taratura degli audiometri. Parte 6: Soglia di riferimento uditiva per segnali di prova di breve durata. 2007.

Un sentito grazie a tutte le persone che lavorano in Inventis. Un ringraziamento speciale a Massimo M., Stefano e Massimo F. per avermi dato la possibilità di svolgere questo lavoro e di imparare molto. Grazie ad Andrea, per avermi seguita e aiutata in questi mesi, a Eleonora, Fabio, Marco, Alessandro, Tiziano e Patrizio, per i loro incoraggiamenti e per la loro simpatia.