Tiago Zanotelli

Audiometria Automática Por Meio da Estratégia de Detecções Mínimas Consecutivas Baseados em Simulação de Monte Carlo e Detectores Multivariáveis Usando Respostas Auditivas em Regime Permanente na Banda de 80 Hz

Belo Horizonte - MG
14 de Fevereiro de 2020

Universidade Federal de Minas Gerais

Escola de Engenharia

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

AUDIOMETRIA AUTOMÁTICA POR MEIO DA ESTRATÉGIA DE DETECÇÕES MÍNIMAS CONSECUTIVAS BASEADOS EM SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E DETECTORES MULTIVARIÁVEIS USANDO RESPOSTAS AUDITIVAS EM REGIME PERMANENTE NA BANDA DE 80 HZ

TIAGO ZANOTELLI

Tese de Doutorado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do Título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes

Coorientador: Prof. Leonardo Bonato Felix

Belo Horizonte - MG

Fevereiro de 2020

Zanotelli, Tiago.
Z33a Audiometria automática por meio da estratégia de detecções mínimas consecutivas baseados em simulação de Monte Carlo e detectores multivariáveis usando respostas auditivas em regime permanente na banda de 80 Hz [recurso eletrônico] / Tiago Zanotelli. - 2020.
1 recurso online (xviii,118 f. : il., color.) : pdf.

Orientador: Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes.
Coorientador: Leonardo Bonato Felix.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Apêndices: f. 91-118.

Bibliografia: f. 79-90.
Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Engenharia elétrica - Teses. 2. Eletroencefalografia - Teses. 3. Método de Monte Carlo - Teses. I. Mendes, Eduardo Mazoni Andrade Marçal. II. Felix, Leonardo Bonato. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621.3(043)

Ficha catalográfica: Biblioteca Profº Mário Werneck, Escola de Engenharia da UFMG

TESE DE DOUTORADO Nº 324

AUDIOMETRIA AUTOMÁTICA POR MEIO DA ESTRATÉGIA DE DETECÇÕES MÍNIMAS CONSECUTIVAS BASEADOS EM SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E DETECTORES MULTIVARIÁVEIS USANDO RESPOSTAS AUDITIVAS EM REGIME PERMANENTE NA BANDA DE 80 HZ

TIAGO ZANOTELLI

DATA DA DEFESA: 14/02/2020

"Audiometria Automática Por Meio da Estratégia de Detecções Mínimas Consecutivas Baseados Em Simulação de Monte Carlo e Detectores Multivariáveis Usando Respostas Auditivas Em Regime Permanente Na Banda de 80 Hz"

TIAGO ZANOTELLI

Tese de Doutorado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

Aprovada em 14 de fevereiro de 2020.

Por:

Prof. Dr. Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes
DELT (UFMG) - Orientador

Prof. Dr. Leonardo Bonato Félix
Departamento de Engenharia Elétrica (UFV) – Coorientador

Prof. Dr. David Simpson
Engineering and Physical Sciences (University of Southampton)

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins
Departamento de Neuropsiquiatria (Universidade Federal de Pernambuco)

Prof. Dr. Danilo Barbosa Melges
DEE (UFMG)

Prof. Dr. Adriano Vilela Barbosa
(UFMG)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS • ESCOLA DE ENGENHARIA •

Agradecimentos

A Deus, pelo dom da vida.

Aos meu pais, Marinaldo e Izabel, e irmão Pablo, pelo carinho e incentivo.

A minha família, pela força e apoio.

Aos meus orientadores, Eduardo pela tranquilidade e paciência, e (Mestre) Bonato pelos ensinamentos e incentivo.

Aos amigos de pós-graduação (PPGEE-UFMG) e do NIAS-UFV, pelas dúvidas compartilhadas e momentos de descontração.

Aos meus amigos de Colatina e São Mateus, pelo companheirismo e parceria.

Aos voluntários que participaram da pesquisa, pelo tempo e paciência dispensados.

Ao Instituto Federal do Espírito Santos (IFES) - Campus São Mateus, pelo apoio e suporte para realização deste trabalho.

Agradecimentos também à FAPEMIG, CNPq e CAPES pelo apoio para o desenvolvimento deste trabalho.

"A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo."
(Albert Einstein)

"A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez."
(George Bernard Shaw)

Resumo

As Respostas Auditivas em Regime Permanente (ASSRs) são potenciais elétricos gerados no sistema auditivo, sendo geralmente obtidas por eletroencefalografia (EEG) e sua detecção realizada de maneira objetiva e específica na frequência. Em aplicações clínicas, as ASSRs têm sido utilizadas na obtenção de um audiograma eletrofisiológico, beneficiando pacientes que são incapazes de responder a audiometria convencional, *e. g.* neonatos e pacientes com problemas motores ou cognitivos. No entanto, a técnica apresenta limitações, principalmente em relação ao seu tempo de exame, sendo necessário o desenvolvimento de novas técnicas de detecção e estratégias para pesquisa do limiar eletrofisiológico. Assim, a presente tese tem como objetivo estimar automaticamente e de forma *online* o limiar eletrofisiológica usando ASSR (audiometria automática). Para isso, novos detectores multivariados foram desenvolvidos e aplicados em conjunto com duas estratégias: uma para testes sequenciais utilizando como o critério de parada o número de detecções consecutivas e outra para pesquisa do limiar eletrofisiológico com o ajuste independente e automático da intensidade do estímulo. O limiar eletrofisiológico de 18 voluntário adultos com audição normal foram determinados pela audiometria automática para uma estimulação múltipla (quatro frequências para cada ouvido) na frequência de modulação de 80 Hz. O tempo de exame médio da audiometria automática foi de 33 minutos, apresentando uma redução de 50% no tempo em comparação com a estratégia convencional, além disso, a diferença média entre os limiares eletrofisiológico e tonais foi em torno de 19 dB, valor similar ao apresentado em outras pesquisas. Adicionalmente, resultados em análise *offline* mostraram que a estratégia pode ser ajustada para um exame mais rápido, obtendo assim, um tempo médio de exame de 24 minutos, com uma diferença em torno de 22 dB entre os limiares. Os resultados mostraram que a audiometria automática proposta nessa tese é capaz de reduzir o tempo de exame, sem uma perda significativa na acurácia do limiar eletrofisiológico, podendo assim, ser adaptada futuramente em hospitais e clínicas, auxiliando na investigação de perdas auditivas em neonatos, ou pacientes adultos que não cooperam espontaneamente com a audiometria comportamental.

Palavras-chave: Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR); Eletroencefalografia (EEG); Estratégia para Testes Sequenciais; Detector Multivariado; Audiometria Automática.

Abstract

Auditory Steady-State Responses (ASSRs) are electrical potentials generated in the auditory system that are usually obtained by electroencephalography (EEG) and whose detection is performed objectively and frequency-specific. In clinical applications, ASSRs have been used to obtain an electrophysiological audiogram, benefiting patients who are unable to respond to conventional audiometry, e.g., neonates and patients with motor or cognitive disorders. However, the technique has limitations, especially regarding its exam time, which requires the development of new detection techniques and electrophysiological threshold search strategy. Thus, the present work proposes a method for the automatic, online estimation of the electrophysiological threshold using ASSR (automatic audiometry). To this end, new multivariate detectors were developed and applied together with two strategies: one for sequential testing where the number of consecutive detections is used as a stop criterion and another for electrophysiological threshold search with independent and automatic adjustment of stimulus intensity. The electrophysiological threshold of 18 adult volunteers with normal hearing was determined by automatic audiometry for multiple stimulation (four frequencies per ear) at a modulation frequency of 80 Hz. The average audiometric exam time was 33 minutes, showing a reduction of 50% time compared to the conventional strategy. In addition, the average difference between electrophysiological and tonal thresholds was around 19 dB, similar to the results reported in other studies. Additionally, results of an offline analysis showed that the strategy can be used to perform even faster exam, thereby obtaining an average exam time of 24 minutes with a variation of around 22 dB between the thresholds. The results showed that the automatic audiometry proposed in this work is able to reduce the exam time, without a significant loss in the electrophysiological threshold accuracy, thus being able to be adapted in the future in hospitals and clinics, helping in the investigation of hearing loss in neonates, or adult patients who do not spontaneously cooperate with behavioral audiometry.

Keywords: Auditory Steady-State Response (ASSR); Electroencephalography (EEG); Sequential Test Strategy; Multivariate Detector; Automatic Audiometry.

Lista de Figuras

1.1 Visão geral de um sistema de audiometria automática. 4

2.1 Modelo de transdução coclear dos estímulos de regime permanente. 8
2.2 Modelo geral das ASSRs: múltiplos estímulos. 9
2.3 Exemplo com as etapas para a estimação do audiograma eletrofisiológico por meio da ASSR. 10

3.1 Taxa de Falso Positivo (FP) dos detectores em função do número de sinais (N) para sinais descorrelacionados. 25
3.2 Taxa de Falso Positivo (FP) das MORDs em função do nível de correlação do ruído de fundo (r). 25
3.3 Taxa de Falso Positivo (FP) para as técnicas de ORD aplicadas em cada canal ($\alpha = 5\%$). 26
3.4 Taxa de detecção para as técnicas de ORD aplicadas em cada canal ($\alpha = 5\%$). 27
3.5 Porcentagem de combinações de canais que passaram o primeiro critério para as técnicas de MORD. 27
3.6 Maiores taxas de detecção (segundo critério) para cada número de sinais de EEG (N) e detector ($\alpha = 5\%$). 28

4.1 Exemplo das derivações bipolares obtidas para um conjunto de N sinais de EEG. 36
4.2 Valores críticos em função do número de janelas (M) e $\alpha = 5\%$. 38
4.3 Taxa de Falso Positivo (FP) obtida pelas abORDs em função do nível de correlação do ruído de fundo (r). 39
4.4 Porcentagem de combinações de canais que passaram o primeiro critério para as abORDs. 40
4.5 Maiores taxas de detecção (segundo critério) obtidas pelas abORDs. 41
4.6 ASSR no domínio do tempo para uma estimulação AM com portadora de 1000 Hz e moduladora de 88 Hz. 45

5.1 Exemplo da estratégia para testes sequenciais baseada no número de detecções consecutivas (NDC). 49

5.2 Exemplo da obtenção do NDC mínimo para a MSC usando simulação de Monte Carlo. 51
5.3 Número de detecções consecutivas (NDC) em função do número mínimo de janelas (M_{MIN}) e intervalo das janelas (M_{STEP}) 53
5.4 Taxa de Falso Positivo (FP) dos sinais de EEG obtida pela aplicação do protocolo de detecção aos 328 conjuntos de parâmetros. 54
5.5 Correlação entre a taxa de Falso Positivo (FP) obtida pela simulação de Monte Carlo e sua respectiva taxa de FP obtida pelos sinais de EEG. . . . 55
5.6 *Boxplot* das taxas de Falso Positivo (FP) em função do NDC para nível de significância de $\alpha = 1\%$. 56
5.7 A taxa de detecção e o tempo de exame para os 328 conjuntos de parâmetros para (a) MSC e (b) CSM. 57
5.8 O valor da MSC em função do número de janelas (M). 58

6.1 Fluxograma expandido da estratégia para audiometria objetiva e automática para o caso de apenas uma frequência. 62
6.2 Fluxograma das intensidades sonoras na estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico. 64

A.1 Diagrama geral do sistema de multicanais para aquisição da ASSR. 91
A.2 Sistema Implementado para realizar a audiometria automática usando ASSR. 92
A.3 Diagrama do sistema de aquisição de biosinais (NIASv1). 94
A.4 Sistema de aquisição de biosinais (NIASv1) (a) Camada interior da placa e (b) Camada superior. 95
A.5 Adaptador SMD para DIP (a) RHA2216 e (b) ADS127L01. 95
A.6 Diagrama do sistema utilizado para estimação do fator de correção (f_C). . 97
A.7 Valor da MSC em função de número de janelas (M) para um sinal inicial de 80 Hz e após aplicar o fator de correção. 100
A.8 Média geral da amplitude do espectro (nV) do EEG espontâneo em função da frequência (Hz). 100
A.9 Média geral da amplitude (nV) das moduladoras em função do número de janelas (M) e da portadora. 101
A.10 Espectro de amplitude (nV) de um voluntário para os 16 canais durante uma estimulação múltipla de 8 frequências com intensidade sonora de 50 dB SPL. 102
A.11 Espectro de amplitude (nV) de um voluntários para os 16 canais durante o EEG espontâneo. 103

Lista de Tabelas

3.1 Melhores combinações de canais para as MORDs de acordo com o critério de desempenho ($FP < 6{,}8\%$ e maior taxa de detecção) 30

4.1 Melhores combinações de canais para as abORDs de acordo com o critério de desempenho ($FP < 6{,}8\%$ e maior taxa de detecção). 42
4.2 Combinações com menor número de canais que não apresentaram diferença estatisticamente significativa na taxa de detecção em relação aos melhores resultados. 43

6.1 Duração máxima da sessão (M_{MAX}) em função da intensidade sonora. . . . 66
6.2 Média (em dB) da diferença entre os limiares eletrofisiológicos e os limiares tonais em função da portadora. 67
6.3 Distribuição acumulada (%) da diferença entre os limiares eletrofisiológicos e os limiares tonais. 68
6.4 Taxa de detecção em função da técnica de detecção. 69
6.5 Resultados da análise *offline* na utilização das configurações alternativas na estratégia para pesquisa do limiar. 69
6.6 Comparação da diferença entre o limiar eletrofisiológico usando ASSR e o limiar tonal por via área para uma população adulta com audição normal para alguns estudos disponíveis na literatura. 71
6.7 Comparação do tempo de exame e parâmetros utilizados na estratégia para ajuste da intensidade sonora para estudos disponíveis na literatura. 73

A.1 Componentes utilizados no módulo de aquisição de biosinais (NIASv1). . . 93
A.2 Composição dos custos para a produção do Módulo de Aquisição de Biosinais (NIASv1). 94
A.3 Valor RMS do ruído referido à entrada (V_{IRN}) e resolução efetiva (EF) para cada canal do sistema de coleta de biosinais. 99

B.1 Valores críticos das técnicas de MORD quando não é aplicada técnica de pré-processamento aos sinais. 105

E.1 Diferença entre o limiar eletrofisiológico e tonal por via área obtida pelos 18 voluntários em função da portadora e por ouvido. 111
E.2 Tempo de Exame para cada voluntário. 112

Lista de Símbolos

A	Amplitude Máxima;
α	Nível de Significância;
σ	Desvio Padrão;
d_{pq}	Derivação Bipolar Entre os Sinais $y_p[k]$ e $y_q[k]$;
f_C	Fator de Correção;
f_m	Frequência de Modulação;
f_p	Frequência de Portadora;
f_s	Frequência de Amostragem;
H	Operador Hermitiano de Matriz;
I	Índice da Modulação;
M	Número de Janelas;
M_{MIN}	Número Mínimo de Janela;
M_{STEP}	Número do Intervalo de Janelas;
M_{MAX}	Número Máximo de Janela;
N	Número de Sinais;
N_{ciclos}	Número Inteiro de Ciclos;
NT_{MAX}	Número Máximo de Testes;
ND	Número de Detecção;
NT	Número Total de Possíveis Detecções;
$NFFT$	Número de Pontos Utilizados no Cálculo da FFT;
L	Número Máximo de Frequência Vizinha de f_0;
$\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{yy}}(f_0)$	Matrix de Espectro Cruzado na Frequência f_0;
r	Nível de Correlação do Ruído de Fundo;
$s(t)$	Sinal de Estimulação Sonora em Função do Tempo;
V_{IRN}	Ruído Referido à Entrada;
$y_j[k]$	j-ésimo Sinal de Tempo Discreto;
$Y_{ij}(f)$	Transformada de Fourier na Frequência f da i-ésima Janela do j-ésimo Sinal de Tempo Discreto;
$\theta_i(f)$	Fase de $Y_i(f)$;
$\bar{\theta}_i(f)$	Fase Média da frequência f_0 e i-ésima Janela.

Lista de Acrônimos

A/D	Analógico-Digital;
abORD	Média das ORDs das Derivações Bipolares (*Average of the ORDs From the Bipolar Derivations*);
abCSM	Média das CSMs das Derivações Bipolares (*Average of the CSMs From the Bipolar Derivations*);
abLFT	Média das LFTs das Derivações Bipolares (*Average of the LFTs From the Bipolar Derivations*);
abMSC	Média das MSCs das Derivações Bipolares (*Average of the MSCs From the Bipolar Derivations*);
aCSM	Média das CSMs (*Average of the CSMs*);
AEP	Potencial Evocado Auditivo (*Auditory Evoked Potential*);
aLFT	Média dos LFTs (*Average of the LFTs*);
aMSC	Média das MSCs (*Average of the MSCs*);
AM	Amplitude Modulada;
AM2	Amplitude Modulado com Envelope Exponencial de Ordem Dois;
ASSR	Resposta Auditiva em Regime Permanente (*Auditory Steady-State Response*);
BERA	Potencial Evocado de Tronco Encefálico (*Brainstem Evoked Response Audiometry*);
CDF	Função da Densidade Acumulada (*Cumulative Density Function*);
CMRR	Razão de Rejeição em Modo Comum *(Common Mode Rejection Ratio)*;
CSM	Medida de Sincronismo de Fase (*Component Synchrony Measure*);
DFT	Transformada de Fourier Discreta (*Discrete Fourier Transform*);
EEG	Eletroencefalografia;
EP	Potencial Evocado (*Evoked Potential*);
ER	Resolução Efetiva (*Effective Resolution*);
FIFO	Primeiro a Entrar, Primeiro a Sair (*First In First Out*);
FM	Modulação por Frequência (*Frequency Modulation*);
FFT	Transformada Rápida de Fourier (*Fast Fourier transform*);
FP	Falso Positivo;
H_0	Hipótese Nula;
H_1	Hipótese Alternativa;
HL	Nível de Audição (*Hearing Level*);
IFCN	Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica (*International Federation of Clinical Neurophysiology*);
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísica;
LFT	Teste-F Local (*Local F-test*);
MSC	Magnitude Quadrática da Coerência (*Magnitude-Squared Coherence*);
MCSM	Medida de Sincronismo de Fase Múltipla (*Multiple Component Synchrony Measure*);
MINT	Técnica de Múltipla Intensidade (*Multiple-Intensity Technique*);
MM	Modulação Mista (*Mixed Modulated*);
MLFT	Teste-F Local Multivariado (*Multiple Local F-test*);
MMSC	Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla (*Multiple Magnitude-Squared Coherence*);
MORD	Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (*Multivariate Objective Response Detection*);
NB *chirps*	*Chirps* de Banda Estreita (*Narrow Band Chirps*);
NIAS	Núcleo Interdisciplinar de Análise de Sinais;
NDC	Número de Detecções Consecutivas;
ORD	Detecção Objetiva de Resposta (*Objective Response Detection*);
pCSM	Produto das CSMs (*Products of the CSMs*);
PDF	Função de Densidade de Probabilidade (*Probability Density Function*);
pLFT	Produto dos LFTs (*Products of the LFTs*);
pMSC	Produto das MSCs (*Products of the MSCs*);

RMS Raiz Média Quadrada (*Root Mean Squared*);
SNR Relação Sinal-Ruído (*Signal-to-Noise Ratio*);
SPL Nível de Pressão Sonora (*Sound Pressure Level*).

Sumário

Agradecimentos **xi**

Resumo **iii**

Abstract **v**

Lista de Figuras **viii**

Lista de Tabelas **ix**

Lista de Símbolos **xi**

Lista de Acrônimos **xiii**

1 Introdução **1**

1.1 Motivação e Justificativa 1

1.2 Objetivo do Trabalho 3

1.2.1 Objetivo Geral 3

1.2.2 Objetivos Específicos 3

1.3 Estrutura do Texto da Tese 3

1.4 Contribuições 4

2 Revisão Bibliográfica **7**

2.1 Audiometria Convencional 7

2.2 Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR) 7

2.3 Detecção da ASSR 12

2.4 Estratégia para Testes Sequenciais 13
2.5 Estratégia para a Pesquisa do Limiar Eletrofisiológico e Audiometria Automática Usando ASSR 15

3 Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (MORD) 17
3.1 Considerações Iniciais 17
3.2 Materiais e Métodos 18
3.2.1 Detecção Objetiva de Resposta (ORD) 18
3.2.2 Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (MORD) 19
3.2.3 Simulação de Monte Carlo: Valores Críticos 21
3.2.4 Simulação de Monte Carlo: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação 21
3.2.5 Sinais de EEG 22
3.2.6 Medidas de Desempenho 23
3.3 Resultados 24
3.3.1 Sinais Sintéticos: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação . . 24
3.3.2 Sinais de EEG 26
3.4 Discussões 31
3.5 Conclusões 32
3.6 Trabalhos Futuros 33

4 Ajuste dos Valores Críticos Para o Caso de Sinais Correlacionados Usando Simulação de Monte Carlo 35
4.1 Considerações Iniciais 35
4.2 Materiais e Métodos 36
4.2.1 Extensão da Média das ORDs: Aplicação a Todas as Derivações Bipolares Possíveis 36
4.2.2 Simulação de Monte Carlo Ajustada: Valores Críticos 36
4.2.3 Simulação de Monte Carlo: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação 37
4.2.4 Sinais de EEG 37

4.3 Resultados 37
4.3.1 Valores Críticos 37
4.3.2 Sinais Sintéticos: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação . . 39
4.3.3 Sinais de EEG 40
4.4 Discussões 44
4.5 Conclusões 46
4.6 Trabalhos Futuros 46

5 Estratégia de Detecções Mínimas Consecutivas Usando Simulação de Monte Carlo 47
5.1 Considerações Iniciais 47
5.2 Materiais e Métodos 48
5.2.1 Estratégia para Testes Sequenciais Baseada no Número de Detecções Consecutivas (NDC) 48
5.2.2 Obtenção do Número de Detecções Consecutivas (NDC) Mínimo Usando Simulação de Monte Carlo 50
5.2.3 Aplicação aos Sinais de EEG 51
5.2.4 Medidas de Desempenho 52
5.3 Resultados e Discussões 53
5.4 Conclusão 58
5.5 Trabalhos Futuros 58

6 Audiometria Automática Usando ASSR 61
6.1 Considerações Iniciais 61
6.2 Materiais e Métodos 61
6.2.1 Audiometria Automática Usando ASSR 61
6.2.2 Estratégia para a Pesquisa do Limiar Eletrofisiológico Usando ASSR 63
6.2.3 Protocolo Experimental 64
6.2.4 Medidas de Desempenho 66
6.3 Resultados 67
6.4 Discussões 70

6.5 Conclusão 74
6.6 Trabalhos Futuros 75

7 Conclusão Geral e Trabalhos Futuros 77

Bibliografia 90

A Sistema Multicanais para Aquisição da ASSR 91
A.1 Considerações Iniciais 91
A.2 Materiais e Métodos 92
A.2.1 Módulo de Aquisição de Biosinais (NIASv1) 92
A.2.2 Módulo de Processamento 96
A.2.3 Parâmetro Estático: Resolução Efetiva 96
A.2.4 Fator de Correção (f_C) da Moduladora 96
A.2.5 Sinais de EEG 97
A.3 Resultados e Discussões 98
A.3.1 Parâmetro Estático: Resolução Efetiva 98
A.3.2 Fator de Correção (f_C) da Moduladora 99
A.3.3 Sinais de EEG 99
A.4 Trabalhos Futuros 101

B Valor Críticos Teóricos das Técnicas de MORD 105

C Escalas da Intensidade Sonora Utilizada em Audiologia 107

D Prova que a H_0 da MMSC Não é Alterada com o Nível de Correlação Entre o Ruído de Fundo 109

E Limiares Eletrofisiológicos para Modulação em 80 Hz 111

F Artigos 113

Capítulo 1

Introdução

1.1 Motivação e Justificativa

No Brasil, segundo o senso de 2010 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), existe um total de 9,7 milhões de pessoas com deficiência auditiva. Cerca da metade desses casos poderiam ser prevenidos ou ter seus efeitos minimizados se a intervenção fosse iniciada precocemente (Ministério da Saúde, 2012). Assim, o Comitê Conjunto para Audição Infantil (JCIH, 2007) recomenda que o diagnóstico seja realizado até os 3 meses de idade e o tratamento iniciado até os 6 meses de idade. Contudo, a audiometria convencional é um exame subjetivo, pois o diagnóstico depende da capacidade ou cooperação do paciente em responder a um determinado som, e da experiência e qualificação do examinador, o que dificulta muito a identificação das perdas auditivas em bebês (Lins *et al.*, 1996). Nesses casos, os Potenciais Evocados Auditivos (*Auditory Evoked Potentials* - AEPs) constituem uma opção para uma avaliação audiométrica objetiva.

Os AEPs podem ser definidos como mudanças na atividade neural em resposta a estímulos acústicos (Picton *et al.*, 2003). As respostas transitórias são evocadas quando os estímulos auditivos são administrados em uma baixa taxa de repetição, na qual a resposta a um estímulo termina antes do início do próximo estímulo (Stapells *et al.*, 1984; John *et al.*, 1998). Quando os estímulos auditivos são administrados a uma taxa de repetição suficientemente alta, de forma que as respostas dos estímulos se sobreponham, o resultado é uma resposta sustentada e em fase com a estimulação, conhecida como Resposta Auditiva em Regime Permanente[1] (*Auditory Steady-State Response* - ASSR) (Regan, 1989; Picton *et al.*, 2003). A ASSR é geralmente obtida por eletroencefalografia (EEG) e sua detecção realizada de maneira específica na frequência e objetiva, *i.e.* sem a interferência subjetiva de pacientes e avaliadores, por meio das chamadas técnicas de Detecção Objetiva de Resposta (*Objective Response Detection* - ORD), as quais se baseiam em critérios estatísticos para determinar a presença ou a ausência de uma resposta.

Nesse sentido, em aplicações clínicas, a ASSR possibilita uma avaliação objetiva da audição, por meio da investigação dos limiares eletrofisiológicos (audiometria eletrofisiológica), possibilitando o emprego do teste em pacientes que são incapazes de responder (*e. g.* neonatos e pacientes com problemas motores ou cognitivos) ou que não querem cooperar com os testes comportamentais (*e. g.* indivíduos que querem simular uma perda auditiva

[1] Alguns trabalhos em português (Duarte *et al.*, 2008; Beck *et al.*, 2015; Mahon, 2017; Pinto e Lins, 2018) utilizam o termo Resposta Auditiva de Estado Estável (RAEE) para se referir a ASSR.

para conseguir algum benefício (Maeda *et al.*, 2017)). Esta técnica poderia, no futuro, ser incluída em programas de triagem de perda auditiva (Stapells, 2011; Santos, 2012; Resende *et al.*, 2015), como uma técnica suplementar ao Potencial Evocado de Tronco Encefálico (*Brainstem Evoked Response Audiometry* - BERA). Além disso, podem auxiliar no ajuste de órtese auditiva (Beck *et al.*, 2015; Sardari *et al.*, 2015; Torres-Fortuny *et al.*, 2018).

Diversos estudos têm apontado a ASSR como um técnica promissora na avaliação da audição (Picton *et al.*, 2003; Korczak, Peggy *et al.*, 2012; Casey e Small, 2014; Resende *et al.*, 2015; Sininger *et al.*, 2018). Entretanto, para que a técnica possa ser utilizada em programas de triagem, é necessário ainda uma padronização e consenso na análise dos dados (Hatzopoulos *et al.*, 2012; Picciotti *et al.*, 2013; Hatton e Stapells, 2013; Casey e Small, 2014; Pinto e Lins, 2018; Sininger *et al.*, 2018; Ghasemahmad e Farahani, 2019). Além disso, tanto a precisão no limiar eletrofisiológico usando ASSR quanto o tempo de exame precisam ser melhorados (Hatton e Stapells, 2013; Picciotti *et al.*, 2013; Sininger *et al.*, 2018). Alguns estudos relataram uma moderada para baixa correlação entre os limiares usando ASSR e o comportamental, principalmente em 500 Hz (Lee *et al.*, 2016; Attias *et al.*, 2014). Em relação ao tempo de exame, a audiometria usando ASSR (quatro frequências por ouvido e utilizando os métodos mais tradicionais para detecção) tem uma duração entre 50 e 80 minutos (Herdman e Stapells, 2003; D'haenens *et al.*, 2010; Ribeiro *et al.*, 2010), sendo que Seidel *et al.* (2015) consideram um tempo de 30 minutos aceitável para aplicações clínicas. Portanto, é necessário o aprimoramento das técnicas de detecção para a identificação da ASSR (Picton *et al.*, 2005; Santos, 2012; Wilding *et al.*, 2012; Israelsson *et al.*, 2015).

Uma alternativa para melhorar a detecção da ASSR, e consequentemente reduzir o tempo de exame, é a extensão dos detectores univariados para suas versões multivariadas (conhecidas também como multicanais), utilizando a informação de múltiplos sinais simultaneamente (Van Dun *et al.*, 2007, 2009; Silva *et al.*, 2018; Eloi *et al.*, 2018; Felix *et al.*, 2018b). Além disso, estudos recentes (D'haenens *et al.*, 2010; Mühler *et al.*, 2012; Wilding *et al.*, 2012; Cebulla e Stürzebecher, 2015; Sininger *et al.*, 2018; Antunes *et al.*, 2019; Chesnaye *et al.*, 2019) mostraram que a incorporação das estratégias para testes sequenciais (*i.e.* aplicação dos detectores à medida em que os sinais de EEG são coletados) e estratégia para a pesquisa (busca) do limiar eletrofisiológico podem contribuir para a redução do tempo de exame. Nesse sentido, é necessário o estudo de novas técnicas de Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (*Multivariate Objcetive Response Detectors* - MORD), bem como novas estratégias de testes sequenciais e pesquisa do limiar com o objetivo de melhorar o desempenho da audiometria eletrofisiológica usando ASSR.

1.2 Objetivo do Trabalho

1.2.1 Objetivo Geral

Estimar automaticamente e de forma *online* os limiares eletrofisiológicos usando ASSR em indivíduos adultos com audição normal.

1.2.2 Objetivos Específicos

• Desenvolver de um sistema para realizar, simultaneamente, a geração e controle dos estímulos sonoros, bem como, a aquisição e processamento das ASSRs.

• Desenvolver e avaliar novas técnicas de detecção de sinais multivariadas.

• Desenvolver e avaliar uma estratégia para testes sequenciais como critério de parada do exame.

• Desenvolver e avaliar uma estratégia para a pesquisa do limiar eletrofisiológico, por meio do ajuste automático da intensidade sonora do estímulo.

• Obter o audiograma automaticamente.

1.3 Estrutura do Texto da Tese

No Capítulo 2, é apresentada uma revisão da literatura da ASSR, contendo um breve histórico, seu modelo fisiológico e aplicações clínicas. Além disso, são descritas as estratégias para testes sequenciais e para a pesquisa do limiar eletrofisiológico usando ASSR.

No Capítulo 3, novas técnicas de MORD foram desenvolvidas, sendo essas baseadas na média e produto das técnicas de detecção univariada. O desempenho desses novos detectores e de outras MORDs, já existentes na literatura, foram avaliados na detecção da ASSR.

No Capítulo 4, foi proposto um ajuste na simulação de Monte Carlo para sinais correlacionados. Além disso, o detector baseado na média das técnicas univariadas (proposto no Capítulo 3) foi estendido para a aplicação a todas as derivações bipolares de um conjunto de sinais. Essa nova abordagem do detector foi comparada com o melhor resultado apresentado no Capítulo 3.

No Capítulo 5, foi apresentada uma estratégia para testes sequenciais com o critério de parada baseado no número de detecções consecutivas (NDC), sendo o valor do NDC estimado por meio de simulação de Monte Carlo. A estratégia proposta foi avaliada na detecção da ASSR.

No Capítulo 6, foi desenvolvida uma estratégia para pesquisa automática do limiar eletrofisiológico, por meio do ajuste da intensidade sonora do estímulo. Além disso, a estratégia foi implementada em conjunto com a estratégia para testes sequenciais (Capítulo 5) e com a melhor técnica de MORD (Capítulo 4) para a realização da audiometria automática usando ASSR, sendo essa avaliada em um grupo de adultos com audição normal.

No Capítulo 7, foi apresentada uma conclusão geral do trabalho e propostas de trabalhos futuros. Adicionalmente, no Apêndice A, é descrito o sistema de multicanais para aquisição das ASSRs.

Na Figura 1.1, é mostrada uma visão geral da audiometria automática, usando ASSR em função dos assuntos abordados na presente tese.

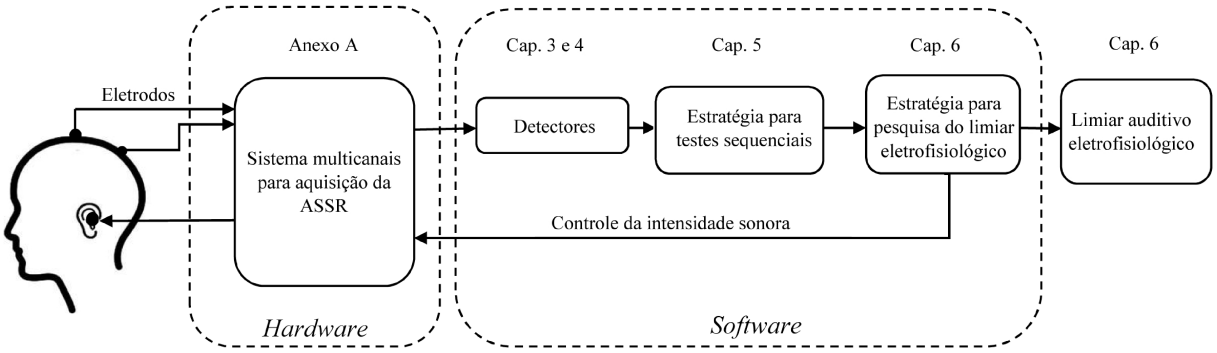


Figura 1.1: Visão geral de um sistema de audiometria automática. Na parte superior, são mostrados os capítulos em que cada assunto é abordado na tese.

1.4 Contribuições

O presente trabalho apresentou até o momento as seguintes contribuições:

• Desenvolvimento de dois novos detectores objetivos de respostas multivariáveis para sinais descorrelacionados. Esses detectores foram publicados no artigo: *Improving the power of objective response detection of evoked responses in noise by using average and product of magnitude-squared coherence of two different signals* na revista *Medical & Biological Engineering & Computing*, 57(10):2203-2214 (Apêndice F).

• Comparação de nove diferentes detectores multivariados na detecção das ASSRs. Os resultados foram descritos no artigo *Choosing multichannel objective response detectors for multiple auditory steady-state responses*, e submetido à revista *Biomedical Signal Processing and Control.*

• Desenvolvimento de um método automático de estimar os valores críticos por meio de simulação de Monte Carlo numa estratégia para testes sequenciais com o nível de significância constante. Esse método foi publicado no artigo: *Automated detection of auditory response: applying sequential detection strategies with constant significance level to magnitude-squared coherence* na revista *International Journal of Audiology*, 58(9):598-603 (Apêndice F).

• Desenvolvimento de um método automático de estimar o NDC por meio de simulação de Monte Carlo numa estratégia para testes sequenciais. Os resultados foram publicados no artigo *Faster automatic ASSR detection using sequential tests* na revista *International*

Journal of Audiology (Apêndice F). Adicionalmente, os resultados parciais da estratégia foram publicados nos anais do XXV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (CBEB 2016), com o título *Determinação automática de critério de parada para testes repetitivos usando a Magnitude Quadrática de Coerência* (Apêndice F) e na Revista Argentina de Bioingeniería (2018), 22(1), 67-70, com o título *Predicting Optimal Stopping Criterion for Automatic Detection Using Magnitude-Squared Coherence: Application to EEG During Auditory Stimulation* (Apêndice F).

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2.1 Audiometria Convencional

A audiometria é um exame comportamental que avalia a integridade do sistema auditivo do paciente, estimando o grau da perda auditiva em cada ouvido (Lopes *et al.*, 2015), sendo composta, principalmente, pela audiometria vocal (ou logoaudiometria) e tonal (Frota, 2003). A audiometria vocal avalia a capacidade do paciente em reconhecer sons da fala humana, enquanto a audiometria tonal avalia as respostas do paciente a tons puros. Ambos os exames são realizados de maneira não invasiva, em uma cabine acusticamente isolada, sendo apresentados ao paciente tons puros de intensidade e frequências variáveis (audiometria tonal) ou palavras (audiometria vocal). Após a apresentação do som, o paciente deve sinalizar ao examinador se reconheceu o som (*e.g.* gesto de erguer a mão, apertar um botão ou repetir a palavra). Como o exame é dependente da resposta consciente do paciente e da interpretação do examinador, tal exame é considerado subjetivo.

A audiometria tonal pode ser realizada por via aérea (sinal sonoro apresentado através de fones) ou óssea (por meio de vibração junto ao crânio). Os resultados são mostrados em um gráfico conhecido como audiograma, que mostra os limiares auditivos tonais em função da frequência. Na audiometria tonal por via aérea, o método mais utilizado para a pesquisa do limiar é o Hughson-Westlake (Hughson e Westlake, 1944), o qual reduz a intensidade do estímulo a cada resposta positiva do paciente (série descendente) e aumenta a cada resposta negativa (série ascendente), sendo o limiar definido como a menor intensidade à qual o paciente sinalizou uma percepção sonora em pelo menos metade de uma série de testes ascendentes (ASHA, 2005). Os limiares, normalmente, são avaliados para as frequências: 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz (ASHA, 2005).

2.2 Resposta Auditiva em Regime Permanente (ASSR)

Um dos primeiros trabalhos que utilizaram a ASSR em seres humanos foi conduzido por Galambos *et al.* (1981), usando rajadas de tons (*tone bursts*) modulados na faixa próxima a 40 Hz. Os resultados do experimento indicaram que essas respostas poderiam ser utilizadas para estimar o limiar auditivo do indivíduo para uma frequência específica.

Posteriormente, no trabalho de Lins e Picton (1995), os autores descreveram um modelo da geração das ASSRs a partir da transdução coclear, conforme o modelo da Figura

2.1. A primeira coluna (Figura 2.1 A-B) mostra o estímulo Amplitude Modulada (AM) e seus espectros de frequência (constituídos por energia nas frequências da portadora e portadora ± moduladora). Quando esse estímulo atinge a cóclea, ocorre uma vibração da membrana basilar na região correspondente à frequência da portadora, excitando os cílios das células ciliadas internas localizadas nesta região. O deslocamento dos cílios resulta em hiperpolarização e despolarização destas células (Lins e Picton, 1995). Assim, a função de transferência de uma célula ciliada é similar a um retificador (Figura 2.1-C), pois transmite o potencial somente quando ocorre a despolarização. Isso permite a transmissão de uma versão retificada do tom AM (Figura 2.1-D), que apresenta harmônicos na frequência de modulação (Figura 2.1-E). Esse modelo pode ser estendido para uma estimulação múltipla com até quatro tons AM em cada ouvido, apresentados no mesmo instante (Figura 2.2), desde que a moduladora de cada tom seja diferente (John e Purcell, 2008). Devido à organização tonotópica da membrana basilar, cada portadora estimula uma população específica das células ciliadas internas (Figura 2.2-C). O efeito de retificação das células ciliadas pode ser aferido para cada tom AM, possibilitando a mensuração no EEG das componentes espectrais das moduladoras (Figura 2.2-E). Assim, a identificação das ASSRs pode ser realizada de maneira objetiva e específica na frequência, pela aplicação ao sinal de EEG das técnicas de detecção (ORD ou MORD) nas frequências de modulação e/ou seus harmônicos (Felix, 2006; Korczak, Peggy *et al.*, 2012).

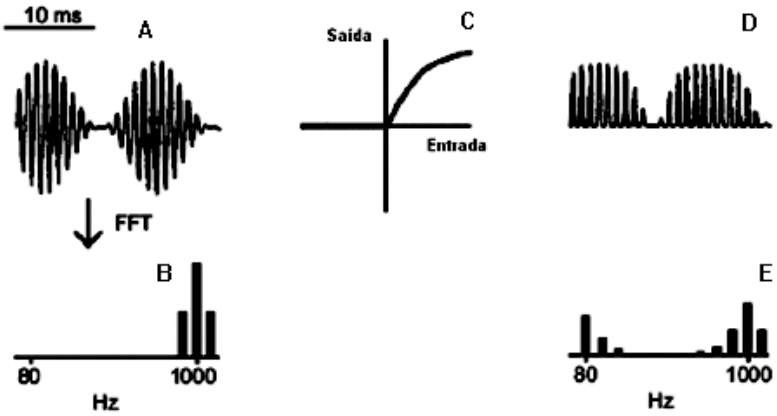


Figura 2.1: Modelo de transdução coclear dos estímulos de regime permanente. (A) Sinal modulados em amplitude. (B) Espectro do sinal de estimulação. (C) Função de transferência aplicada ao estímulo. (D) Estímulo retificado. (E) Espectro de frequência do estímulo retificado (modificada de Lins e Picton (1995)).

Em aplicações clínicas, as ASSRs são utilizadas na pesquisa dos limiares eletrofisiológicos (*i.e.* menor intensidade sonora partir da qual a ASSR é detectável), sendo esses apresentados na forma de um audiograma eletrofisiológico (Rodrigues e Lewis, 2010). Normalmente, na audiometria eletrofisiológica, os limiares são obtidos para cada ouvido nas frequências da portadora em 500, 1000, 2000 e 4000 Hz (Korczak, Peggy *et al.*, 2012),

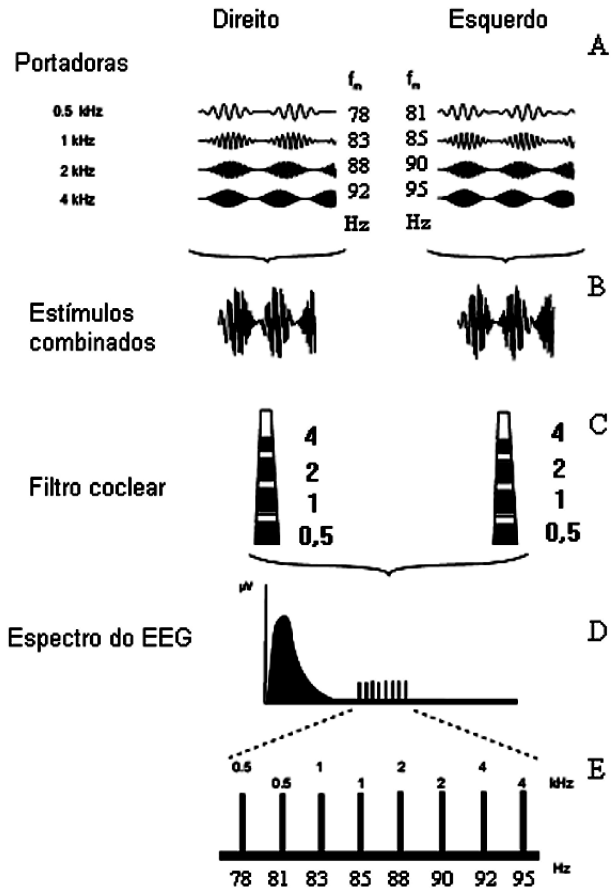


Figura 2.2: Modelo geral das ASSRs: múltiplos estímulos. (A) Segmentos de 8 estímulos simultâneos, quatro para o ouvido esquerdo e quatro para o ouvido direito. (B) Os estímulos combinados. (C) A membrana basilar e as regiões de ativações. (D) Espectro do sinal coletado pelo EEG: ASSR mais os ruídos de fundo. (E) Espectro da atividade registrada entre 77 Hz a 96 Hz (modificada de Van Dun (2008)).

podendo ser estimados simultaneamente por meio da estimulação múltipla (máximo de quatro frequências diferentes por ouvido) (Lins e Picton, 1995) ou separados por meio da estimulação simples (uma frequência apresentada por vez) (Dimitrijevic *et al.*, 2002; Herdman e Stapells, 2003; Luts e Wouters, 2004). Na Figura 2.3 é mostrado um exemplo com as etapas para a estimação do audiograma eletrofisiológico por meio da ASSR. Em resumo, foram realizadas sessões de estimulação (Figura 2.3-A) com diferentes intensidades, até a obtenção do limiar eletrofisiológico (Figura 2.3-B, mais detalhes na Seção 2.5). E o audiograma eletrofisiológico (Figura 2.3-C) foi composto pelos limiares eletrofisiológico para cada ouvido e portadoras de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. Embora exista um consenso nos valores das frequências de portadora, a frequência de modulação e o tipo de estimulação têm variado nas pesquisas dos limiares eletrofisiológicos (Korczak, Peggy *et al.*, 2012). A seguir, esses parâmetros são descritos com mais detalhes.

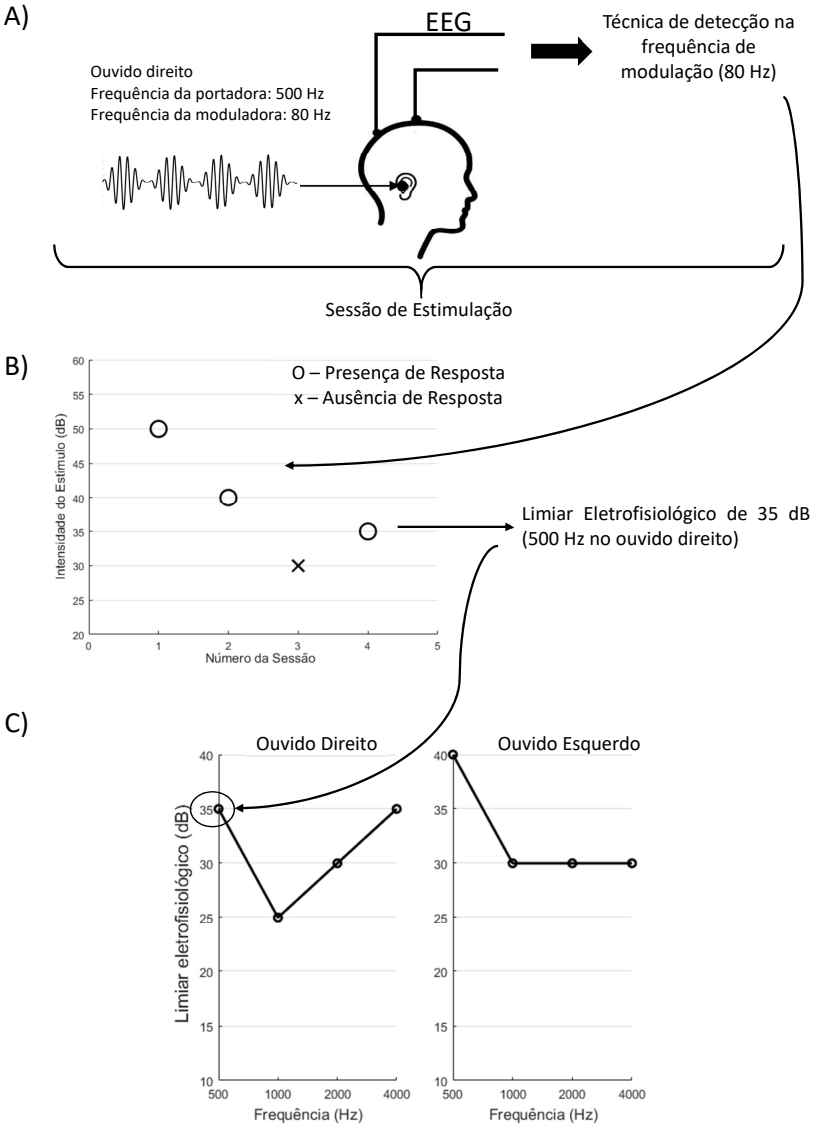


Figura 2.3: Exemplo com as etapas para estimação do audiograma eletrofisiológico por meio da ASSR. A) Um tom AM com intensidade constante, portadora de 500 Hz e moduladora de 80 Hz foi apresentado ao ouvido direito do paciente. Os sinais de EEG foram coletados e a presença da ASSR foi avaliada pela aplicação da técnica de detecção na frequência de modulação (80 Hz). B) A sessão de estimulação (etapa A) foi realizada com diferentes intensidades sonoras (mais detalhes na Seção 2.5), até a obtenção do limiar eletrofisiológico. Neste exemplo, foram realizados quatro sessões de estimulação com as intensidades de 50, 40, 30 e 35 dB, sendo o limiar eletrofisiológico igual a 35 dB para o ouvido direito na frequência de 500 Hz. C) Audiograma eletrofisiológico para os dois ouvidos nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. Neste exemplo, como a estimulação foi simples (um tom AM), a etapa B foi realizada oito vezes, ajustando a portadora e o ouvido. Caso seja utilizada uma estimulação múltipla (quatro tons simultaneamente para cada ouvido), a etapa B ocorreria concomitantemente para cada uma das frequências.

Frequência das Moduladoras

As frequências das moduladoras mais utilizadas se encontram em duas faixas: entre 30 e 50 ("40 Hz") e entre 70 e 110 Hz ("80 Hz") (Lachowska *et al.*, 2012; Attias *et al.*, 2014). As ASSRs evocadas por moduladoras na faixa de 40 Hz apresentam maiores amplitudes quando comparadas às de 80 Hz (Tlumak *et al.*, 2007; Ishida e Stapells, 2012; Mühler *et al.*, 2014), porém são influenciadas pelo estado sono-vigília, podendo ser atenuadas em até 50% no estado de sono (Stapells *et al.*, 1988; Dimitrijevic *et al.*, 2004; Petitot *et al.*, 2005) e não são bem reproduzidas em crianças (Petitot *et al.*, 2005; François *et al.*, 2012). Já as moduladoras de 80 Hz são menos afetadas pelo sono (Petitot *et al.*, 2005; François *et al.*, 2012) e são prontamente registradas em crianças (Korczak, Peggy *et al.*, 2012).

Essa diferença de amplitude se deve à localização das fontes geradoras: as ASSRs de 80 Hz são geradas predominantemente no tronco encefálico e as ASSRs de 40 Hz no córtex auditivo primário e em algumas áreas associadas (Herdman *et al.*, 2002; Hatton e Stapells, 2011; Korczak, Peggy *et al.*, 2012; Luke *et al.*, 2017). Assim, em pesquisas do limiar eletrofisiológico em crianças é recomendada a utilização das moduladoras de 80 Hz (Korczak, Peggy *et al.*, 2012), pois são menos afetadas pelo estado sono-vigília, já em adultos acordados é recomendado a de 40 Hz (Van Eeckhoutte *et al.*, 2018; Maeda *et al.*, 2017).

Tipo de Estimulação

As ASSRs podem ser eliciadas por diferentes sons, sendo que os estímulos mais usados são: os tons AM, os modulados por frequência (*Frequency Modulation* - FM) e os estímulos combinados de AM e FM, *i.e.* modulação mista (*Mixed Modulated* - MM) (Korczak, Peggy *et al.*, 2012). Em um estudo, John e Purcell (2008) utilizaram um estímulo misto AM e FM, com profundidade de modulação 100% e 20%, respectivamente, e reportaram que as ASSRs evocadas por esse estímulo foram aproximadamente 20% maiores que as ASSRs evocadas por tons AM. Em John *et al.* (2004), utilizando um tom AM com envelope exponencial de ordem dois (AM2), os autores reportaram um aumento de 15% em relação à amplitude das ASSRs evocadas por tons AM em recém-nascidos. Em outro estudo, D'haenens *et al.* (2007) observaram que a estimulação mista AM2 e FM apresentou um aumento na amplitude da ASSR em relação à estimulação mista AM e FM. Elberling *et al.* (2010) e colaboradores propuseram o estímulo *Chirps* de Banda Estreita (*Narrow Band Chirps* - NB *Chirps*), que explora a rigidez não uniforme da membrana basilar, sincronizando a estimulação da região de alta e de baixa frequência, por meio do atraso no tempo e na estimulação de altas frequências, o que acarreta o aumento na amplitude da ASSR registrada. Posteriormente, estudos mostraram que o estímulo NB *Chirps* pode ser utilizado para múltiplas frequências, até 4 frequências diferentes para cada ouvido (Mühler *et al.*, 2012; Seidel *et al.*, 2015; Maeda *et al.*, 2017), e que pode ser registrada em neonatos (Rodrigues e Lewis, 2014; Mühler *et al.*, 2014). Em outro trabalho, Santos *et al.* (2016) utilizaram como estímulo um ruído branco de banda larga modulado em

amplitude, que excita uma maior região da membrana basilar, evocando ASSRs com maiores amplitudes do que em relação a uma estimulação de frequência específica. Contudo, essas respostas não são específicas na frequência e, por isso, os autores sugerem que esse estímulo pode ser implementado num protocolo de 'passa'/'falha' para investigação do limiar eletrofisiológico.

Em estudos com ASSR, comparando uma estimulação monótica (estímulo apresentado em apenas um ouvido) e dicótica[1] (estímulo apresentado simultaneamente nos dois ouvidos) em crianças, os resultados mostraram que a estimulação dicótica é mais eficiente do que a monótica, podendo reduzir o tempo do exame em 74%, embora a amplitude da ASSR por meio da estimulação dicótica seja 5% a 6% inferior que a monótica (Hatton e Stapells, 2013). Adicionalmente, a estimulação múltipla com quatro frequências para cada ouvido permitiu a redução de duas a três vezes o tempo de exame, comparado à análise da estimulação simples (Hatton e Stapells, 2011).

2.3 Detecção da ASSR

Na identificação da ASSR, as técnicas de ORD mais utilizadas são: Teste-F Local (*Local F-test* - LFT, chamado também de Teste-F espectral, *Spectral F-Test* - SFT) (Fisher, 1929); Medida de Sincronismo de Fase (*Component Synchronony Measure* - CSM, equivalente ao quadrado do Teste de Rayleigh (*Rayleigh test*) ou da Coerência de Fase (*Phase Coherence*) (Cebulla *et al.*, 2006)) (Fridman *et al.*, 1984); Magnitude Quadrática da Coerência (*Magnitude Square Coherence* - MSC, relacionado por uma constante ao teste T^2 circular (Dobie e Wilson, 1993)) (Dobie e Wilson, 1989); e *Hotelling's* T2 (HT2) (Picton *et al.*, 1987). As técnicas de ORDs são métodos matemáticos, os quais se baseiam na rejeição da Hipótese Nula (H_0) para avaliar a presença de resposta (Miranda *et al.*, 2002; Felix *et al.*, 2007). A ASSR é definida como presente quando o valor da ORD, aplicada ao sinal de EEG na frequência de modulação e/ou harmônicos, excede um determinado limiar estatístico; caso contrário, a ASSR é definida como ausente (Dobie e Wilson, 1993; Kay, 1998)(mais precisamente, não existe evidência suficiente para concluir sobre a presença de uma resposta). O limiar é derivado do valor crítico da distribuição do detector na hipótese H_0 (ausência de resposta) para um desejado nível de significância α. Portanto, cada teste de ORD tem uma probabilidade igual a α de se obter um Falso Positivo (FP ou erro tipo I), *i.e.* definir uma resposta como presente, na condição de H_0 verdadeiro (Kay, 1998).

Algumas pesquisas têm buscado aprimorar a detecção das ASSRs, por meio de novas técnicas de processamento de sinais. Segue abaixo a descrição de algumas dessas pesquisas:

- Cebulla *et al.* (2006) propuseram o detector *q-sample*, que consiste numa modificação do Teste de Rayleigh e utiliza a informação das frequências de modulação e seus

[1] A estimulação monótica também é chamada de monaural e a dicótica de binaural.

harmônicos. O detector proposto apresentou uma melhora na taxa de detecção da ASSR em relação ao *Rayleigh test*.

• Van Dun *et al.* (2007) aplicaram a Análise em Componentes Independentes aos sinais de cinco canais e, posteriormente, o LFT nas componentes. Com isso, obteve-se uma redução de 22% no tempo de detecção da ASSR.

• Rahne *et al.* (2013) reduziram o tempo de detecção da ASSR, aplicando a técnica de pré-processamento *Sorted Averaging*, a qual divide o sinal coletado em janelas e as ordena de acordo com a razão sinal-ruído (*Signal-to-Noise Ratio* - SNR).

• Bharadwaj e Shinn-Cunningham (2014) aplicaram num conjunto de sinais o detector baseado na Análise de Componentes Principais Complexas e os resultados mostraram que a técnica melhorou em até três vezes a SNR em relação à CSM.

• Biesmans *et al.* (2015) aplicaram a um conjunto de sinais um filtro espacial linear, o que resultou em um sinal com melhor SNR. Com isso, os autores foram capazes de reduzir o tempo de detecção da ASSR em até 15% aplicando o detector HT2. O filtro espacial aplicado corresponde ao principal autovetor da matriz de correlação cruzada do sinal e do ruído.

• Bidelman e Bhagat (2016) propuseram um detector baseado na informação mútua, comparando os espectrogramas do estímulo e das ASSRs. Os resultados mostraram que a técnica conseguiu reduzir o tempo de detecção em comparação às tradicionais técnicas MSC e LFT.

• Luke e Wouters (2016), utilizando o filtro de *Kalman*, reduziram o tempo necessário para estimar os parâmetros espectrais (amplitude e fase) das ASSRs em relação à tradicional Transformada de Fourier Discreta (*Discrete Fourier Transform* - DFT).

• Romão e Tierra-Criollo (2020) melhoraram a taxa de detecção da ASSR, utilizando uma função de risco *Bayes* para o critério de rejeição de H_0 do LFT.

Outra alternativa para melhorar a detecção da ASSR é pela utilização das técnicas de MORD, as quais são descritas no Capítulo 3.

2.4 Estratégia para Testes Sequenciais

Em aplicações clínicas que investigam o limiar eletrofisiológico usando ASSR, normalmente, a identificação da resposta para uma determinada intensidade de estimulação é realizada somente após um tempo pré-definido de coleta de sinais. Nesse caso, o teste de detecção (*i.e.* teste de rejeição de H_0) é aplicado uma única vez no final da coleta, assim, essa estratégia é chamada de "teste único" (Stürzebecher *et al.*, 2005). Contudo, em alguns casos, a ASSR pode ser detectada antes do término da coleta. Nesse sentido, alguns trabalhos têm utilizado as chamadas estratégias para testes sequenciais, com o objetivo de detectar a resposta antes do término da coleta, conseguindo uma redução no tempo de exame, sem que ocorra uma perda significativa na sensibilidade da detecção da ASSR (Stürzebecher *et al.*, 2005; Luts *et al.*, 2008; D'haenens *et al.*, 2010; Cebulla e Stürzebecher, 2015). Essas estratégias consistem em aplicar o teste de detecção repetidamente

aos sinais de EEG acumulados ao longo do tempo, *i.e.* o teste é aplicado na medida que novos sinais de EEG estão disponibilizados. Este processo continua até que o critério de parada, da ausência ou presença da ASSR, seja alcançado. Entretanto, como em todos os testes estatísticos múltiplos, caso nenhuma medida seja tomada, a aplicação repetitiva do teste de detecção conduz a um aumento na taxa de FP a valores superiores ao nível de significância nominal do teste (Stürzebecher *et al.*, 2005; Luts *et al.*, 2008; D'haenens *et al.*, 2010), *e.g.* Luts *et al.* (2008) obtiveram uma taxa de FP igual a 29,8% no final do exame ao realizar 32 testes repetitivos da LFT (cada teste tinha um nível de significância de 5%).

Com o objetivo de prevenir o aumento da taxa de FP em repetidas aplicações dos testes de detecção, métodos tradicionais de correções do nível de significância podem ser utilizados, *e.g.* Correção de Bonferroni ou Correção de Dunn-Šidák (Hochberg e Tamhane, 1987). Entretanto, essas correções levam a uma estimação conservadora do valor crítico, pois não consideram a dependência entre os testes sequencias aplicados repetidamente aos dados acumulados ao longo do tempo, conduzindo assim a um aumento no tempo de exame e/ou redução na taxa de detecção da ASSR (Stürzebecher *et al.*, 2005; D'haenens *et al.*, 2010). Nesse contexto, para contornar a correção conservadora desses métodos, têm sido propostos na literatura dois métodos diferentes sobre detecção de AEP, os quais levam em consideração a dependência entre os sinais no seu cálculo:

1. O valor crítico é ajustado para que, no final da aplicação repetitiva do teste de rejeição de H_0, obtenha-se uma taxa de FP igual ao nível de significância desejado (Stürzebecher *et al.*, 2005; Chesnaye *et al.*, 2019; Antunes *et al.*, 2019);

2. A resposta é definida como presente quando o teste de H_0 permanecer significativo para um número predefinido de detecções consecutivas (NDC) (Luts *et al.*, 2008).

Com relação ao primeiro método, Stürzebecher *et al.* (2005) utilizaram simulações de Monte Carlo na estimação de um valor crítico constante para ser usado na estratégia para testes sequenciais, que garanta uma taxa de FP igual a α no final da estratégia. Com o objetivo de melhorar o desempenho da estratégia, Cebulla e Stürzebecher (2015) propuseram o aumento progressivo entre os intervalos de tempo na aplicação dos testes de detecção. Adicionalmente, Antunes *et al.* (2019) desenvolveram um método para determinar os valores críticos, que garanta um nível de significância constante durante os testes sequenciais. Para detectores, cujos valores críticos dependem do número de janelas (*e.g.* MSC), a estratégia para testes sequenciais utilizando os valores críticos estimados em Antunes *et al.* (2019) apresentaram melhor desempenho na taxa de detecção e tempo de exame em comparação aos valores críticos estimados em Stürzebecher *et al.* (2005). Utilizando uma abordagem diferente da proposta em Stürzebecher *et al.* (2005), Chesnaye *et al.* (2019) obtiveram o valor crítico a cada novo teste a partir da distribuição resultante da convolução entre as distribuições truncadas do detector na condição de H_0, sendo que os limites superiores e inferiores utilizados no truncamento da distribuição devem ser escolhidos *a priori*.

O segundo método, o qual considera a resposta presente quando um predefinido NDC ocorre em testes sequenciais, foi proposto em (Luts *et al.*, 2008) e avaliado mais tarde na detecção da ASSR em (D'haenens *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2012). Os resultados em (D'haenens *et al.*, 2010) mostraram que a estratégia para testes sequenciais usando o critério de parada do exame quando o NDC é alcançado, pode reduzir o tempo de exame em até 44,73%, sem diminuir a acurácia da estimativa do limiar eletrofisiológico obtido ao aplicar o teste único no final do exame. Wilding *et al.* (2012), utilizando um NDC igual a 4 para uma estratégia com o máximo de 15 testes, reduziram o tempo de detecção da ASSR em 55,5% em relação ao teste único. Além disso, considerando um tempo mínimo de 2,4 minutos para iniciar a aplicação da estratégia para testes sequenciais e NDC igual a 1, conseguiram reduzir em 38,8% o tempo de detecção da ASSR em relação ao teste único.

2.5 Estratégia para a Pesquisa do Limiar Eletrofisiológico e Audiometria Automática Usando ASSR

Nas pesquisas do limiar eletrofisiológico usando ASSR têm se utilizado estratégias baseadas no método "descendente-ascendente" ("*down-up*"). Em resumo, esses métodos consistem em iniciar o exame com uma intensidade (muitas das vezes predefinida), e essa é reduzida em passos até que a ASSR não seja detectável, então a intensidade é aumentada até obtenção do limiar auditivo. Geralmente, os valores dos passos podem ser 10 dB descendente e ascendente (Luts e Wouters, 2005; Vander Werff, 2009; D'haenens *et al.*, 2010; Mühler *et al.*, 2012; Casey e Small, 2014), 5 dB descendente e 10 dB ascendente (Perez-Abalo *et al.*, 2001; Hatzopoulos *et al.*, 2012; Torres-Fortuny *et al.*, 2018), 10 dB descendente e 5 dB ascendente (Luiz e de Azevedo, 2014) ou passos variados entre 20 dB a 5 dB (Seidel *et al.*, 2015; Sininger *et al.*, 2018). Em relação aos passos variados, em Sininger *et al.* (2018) foi recomendado aos avaliadores a aplicação de um passo grande, *e.g.*, 20 dB, caso a resposta fosse detectada em um curto período de tempo, *e.g.*, 1 minuto, e um passo pequeno, caso a ASSR fosse detectada no final da sessão. Seidel *et al.* (2015) mencionam que foram inicialmente aplicados passos de 10 dB e, próximo ao limiar, passos de 5dB.

Em estudos com estimulações múltiplas da ASSR, o exame de audiometria é somente finalizado quando obtido o limiar eletrofisiológico de todas as frequências investigadas. Com isso, o tempo do exame é determinado pela frequência com o maior tempo de avaliação, *i.e.* pela frequência com a menor SNR. Entretanto, a SNR para cada frequência é diferente, resultando em tempos diferentes de detecção. Nesse sentido, com o objetivo de reduzir o tempo de exame, John *et al.* (2002b) propuseram um ajuste independente para a intensidade de cada frequência, definido como Técnica de Múltipla Intensidade (*Multiple-Intensity Technique* - MINT). Segundo os autores, para maximizar os benefícios da técnica é necessário que as intensidades próximas aos limiares para cada frequência

sejam administradas no mesmo instante. Mais tarde, Mühler *et al.* (2012) implementaram o MINT combinado com a estratégia para testes sequenciais (os autores chamaram essa técnica de *Adaptive Stimulus Patterns*), dessa forma, a identificação da resposta e o ajuste da intensidade são realizadas ao longo da coleta e de forma independente para cada moduladora. Assim, não é necessário esperar o término da avaliação de todas as moduladoras para iniciar uma sessão com uma nova intensidade.

Adicionalmente, a estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico pode ser implementada em um algoritmo, que ajusta automaticamente a intensidade do estímulo em função da identificação da ASSR, realizando assim uma audiometria automática (Vander Werff, 2009). Atualmente, o equipamento comercial Eclipse ASSR System (Interacoustics, 2017) apresenta esse algoritmo em seu *software*.

Capítulo 3

Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (MORD)

3.1 Considerações Iniciais

Conforme mencionado na Seção 2.3, a presença da ASSR pode ser inferida pelas técnicas de ORD, por meio da comparação entre a estimativa da ORD com seu respectivo valor crítico para um nível de significância α. Em geral, o desempenho das técnicas de ORD é diretamente proporcional à SNR do sinal registrado e ao tempo de coleta dos sinais (Miranda *et al.*, 2002).

Porém, em algumas aplicações práticas, *e. g.* audiometria usando ASSR ou a monitoração intra-operatória, deseja-se aumentar a sensibilidade do detector sem aumentar o tempo de coleta. Nesse caso, uma solução factível é a utilização das técnicas de MORD, pois, diferentemente das ORD que utilizam a informação de apenas um sinal (um canal de EEG), essas técnicas utilizam a informação de mais sinais simultaneamente (N canais de EEG) (Felix *et al.*, 2007). Como exemplos de técnicas de MORD podemos citar: Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla (*Multiple Magnitude-Squared Coherence* - MMSC) (Miranda *et al.*, 2002; Miranda de Sá *et al.*, 2004), Medida Múltipla de Sincronismo de Fase (*Multiple Component Synchrony Measure* - MCSM) (Miranda de Sá e Felix, 2003) e Teste-F Local Multivariado (*Multiple Local F-test* - MLFT) (Rocha *et al.*, 2016; Felix *et al.*, 2018b). Estudos utilizando a MMSC reportaram um aumento médio de 13,5% e 18% na taxa de detecção da ASSR evocada por moduladoras na faixa de 40 Hz (Felix *et al.*, 2018a) e 80 Hz (Eloi *et al.*, 2018), respectivamente, em relação à MSC.

Recentemente, considerando que o potencial evocado se espalha para diferentes regiões do escalpo, Felix *et al.* (2017, 2018b) propuseram o LFT aditivo (*Additive Local Spectral F-test* - aLFT), o qual corresponde à soma de LFT individuais, e em Zanotelli *et al.* (2019) a MSC foi estendida para a média e produto de duas MSC de sinais diferentes. Em ambos os trabalhos, os detectores propostos apresentaram resultados superiores em relação às respectivas ORDs.

Neste sentido, o presente capítulo tem como objetivo avaliar o desempenho de nove técnicas de MORD na identificação da ASSR. As MORD avaliadas foram a MLFT, MCSM, MMSC, média e produto das ORDs (LFT, CSM e MSC). Como medidas de desempenho, foram utilizadas as taxas de detecção e de FP (para um nível de significância de 5%).

Este capítulo é organizado da seguinte forma: Nas Seções 3.2.1 e 3.2.2 são descritos

as ORDs e MORDs, respectivamente; na Seção 3.2.3, é descrito a simulação de Monte Carlo utilizada para estimação dos valores críticos das MORDs; e nas Seções 3.2.4 e 3.2.5, são descritos os sinais sintéticos e de EEG, respectivamente, utilizados para avaliar o desempenho das MORDs. Os resultados são mostrados na Seção 3.3 e discutidos na Seção 3.4. Na Seção 3.5 é apresentada a conclusão e os futuros trabalhos na Seção 3.6.

3.2 Materiais e Métodos

3.2.1 Detecção Objetiva de Resposta (ORD)

Nessa seção são descritas as técnicas univariáveis de ORD: MSC, CSM e LFT, nas quais as MORDs são baseadas.

A MSC (Dobie e Wilson, 1989) e CSM (Fridman *et al.*, 1984) entre um sinal de tempo discreto $y[k]$, dividido em M janelas não sobrepostas e um sinal periódico determinístico sincronizado em cada janela, são calculadas pelas expressões:

$$MSC(f_0) = \frac{\left|\sum_{i=1}^{M} Y_i(f_0)\right|^2}{M\sum_{i=1}^{M} |Y_i(f_0)|^2}, \tag{3.1}$$

$$CSM(f_0) = \left[1/M\sum_{i=1}^{M} cos(\theta_i(f_0))\right]^2 + \left[1/M\sum_{i=1}^{M} sen(\theta_i(f_0))\right]^2, \tag{3.2}$$

onde $Y_i(f_0)$ é a DFT na frequência f_0 da i-ésima janela, $\theta_i(f_0)$ é fase de $Y_i(f_0)$ e M é o número de janelas. A MSC é uma medida da correlação linear entre a componente na frequência f_0 e o sinal aleatório $y[k]$ (Miranda de Sá *et al.*, 2004) e a CSM mede o grau de sincronismo entre as componentes de fase na frequência f_0 (Fridman *et al.*, 1984). A CSM é equivalente a MSC, quando a magnitude da DFT de cada janela possui a mesma amplitude.

O LFT de um sinal de tempo discreto $y[k]$ é estimado pela expressão (Zurek, 1992):

$$LFT(f_0) = \frac{|Y(f_0)|^2}{\left(\frac{1}{L}\sum_{\substack{l=0-L/2 \\ l\neq 0}}^{0+L/2} |Y(f_l)|^2\right)}, \tag{3.3}$$

onde L é número de frequências vizinhas, $Y(f_0)$ e $Y(f_l)$ são as DFTs para todo o sinal $y[k]$ (*i.e.* sem ser dividido em janelas[1]) na frequência f_0 e a na l-ésima frequência vizinha de f_0, respectivamente. O LFT avalia se a energia na frequência f_0 tem a mesma energia que a banda lateral considerada como ruído.

Em aplicações que envolvam a identificação da ASSR, $y[k]$ corresponde ao sinal de EEG coletado durante uma estimulação com uma frequência de portadora f_p, modulado

[1]Considerando um sinal $y[k]$, o LFT aplica a DFT em todo o sinal, enquanto a MSC e CSM dividem o sinal $y[k]$ em M janelas não sobrepostas e aplicam a DFT em cada uma das janelas.

na frequência f_0. Assim, a presença da ASSR é inferida pela comparação da ORD na frequência f_0 com o seu valor crítico. Os valores críticos da ORD e MORD podem ser obtidos teoricamente ou por meio de simulação de Monte Carlo, conforme descrito na Seção 3.2.3.

3.2.2 Detecção Objetiva de Resposta Multivariável (MORD)

As técnicas de MORD são descritas nas próximas seções, sendo essas agrupadas pelo tipo de informação utilizada nas suas estimações:

- Informação de Amplitude: MLFT, aLFT, Produto dos LFTs (pLFT).
- Informação de Fase: MCSM, Média das CSMs (aCSM), Produto das CSMs (pCSM).
- Informação de Amplitude e Fase: MMSC, Média das MSCs (aMSC), Produto das MSCs (pMSC).

MORD Baseado Somente na Informação de Amplitude

A MLFT de N sinais em tempo discreto ($y_1[k]$,$y_2[k]$,...,$y_N[k]$) é estimada pela expressão (Rocha *et al.*, 2016):

$$MLFT(f_0) = \frac{\sum_{j=1}^{N} |Y_j(f_0)|^2}{\sum_{j=1}^{N} \left(\frac{1}{L} \sum_{\substack{l=0-L/2 \\ l \neq 0}}^{0+L/2} |Y_j(f_l)|^2 \right)}, \tag{3.4}$$

onde N é o número de sinais, $Y_j(f_0)$ e $Y_j(f_l)$ são as DFTs do j-ésimo sinal ($y_j[k]$) na frequência f_0 e na l-ésima frequência vizinha de f_0, respectivamente (como no LFT, a DFT é aplicada em todo o sinal $y_j[k]$).

Outra alternativa para a extensão multivariada do LFT é por meio da aLFT (Felix *et al.*, 2017, 2018b). Para padronizar a aLFT com as demais técnicas baseadas na média das ORDs, a operação de soma da aLFT foi alterada pela média (apenas uma divisão por uma constante), sendo calculada pela expressão:

$$aLFT(f_0) = \frac{\sum_{j=1}^{N} LFT_j(f_0)}{N}, \tag{3.5}$$

onde $LFT_j(f_0)$ é a LFT na frequência f_0 do sinal $y_j[k]$ e N o número de sinais. Alternativamente e de forma intuitiva, as LFTs também podem ser combinadas pela operação de multiplicação, resultando no detector pLFT:

$$pLFT(f_0) = \prod_{j=1}^{N} LFT_j(f_0). \tag{3.6}$$

MORD Baseado Somente na Informação de Fase

A MCSM de N sinais em tempo discreto ($y_1[k]$,$y_2[k]$,...,$y_N[k]$), divido em M janelas não sobrepostas é dada por (Miranda de Sá e Felix, 2003):

$$MCSM(f_0) = \left[1/M \sum_{i=1}^{M} cos(\bar{\theta}_i(f_0))\right]^2 + \left[1/M \sum_{i=1}^{M} sen(\bar{\theta}_i(f_0))\right]^2, \tag{3.7}$$

onde $\bar{\theta}_i(f_0)$ é a fase média, calculada por:

$$\bar{\theta}_i(f_0) = \begin{cases} tan^{-1}(\bar{S}_i/\bar{C}_i), & \text{se } \bar{C}_i \geq 0 \\ tan^{-1}(\bar{S}_i/\bar{C}_i) + \pi, & \text{se } \bar{C}_i < 0 \end{cases} \tag{3.8}$$

com $\bar{C}_i = (1/N)\sum_{j=1}^{N} cos(\theta_{ij}(f_0))$, $\bar{S}_i = (1/N)\sum_{j=1}^{N} sen(\theta_{ij}(f_0))$ e θ_{ij} o ângulo de fase na frequência f_0 da DFT da i-ésima janela do j-ésimo sinal. Para o caso de $N = 1$, a expressão da MCSM equivale a CSM. Adicionalmente, duas novas técnicas de MORD foram propostas nesta tese, sendo essas baseadas na média e produto da CSM de N sinais diferentes, e dadas pelas expressões:

$$aCSM(f_0) = \frac{\sum_{j=1}^{N} CSM_j(f_0)}{N}, \tag{3.9}$$

$$pCSM(f_0) = \prod_{j=1}^{N} CSM_j(f_0), \tag{3.10}$$

onde $CSM_j(f_0)$ é a CSM na frequência f_0 de $y_j[k]$.

MORD Baseadas na Informação de Amplitude e Fase

A MMSC de N sinais em tempo discreto ($y_1[k]$,$y_2[k]$,...,$y_N[k]$), divido em M janelas não sobrepostas é obtida pela seguinte equação (Miranda de Sá *et al.*, 2004)

$$MMSC(f_0) = \frac{V^H \hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{yy}}^{-1} V}{M}, \tag{3.11}$$

Onde

$$V^H(f_0) = [\textstyle\sum_{i=1}^{M} Y_{i1}(f_0) \quad \sum_{i=1}^{M} Y_{i2}(f_0) \quad \ldots \quad \sum_{i=1}^{M} Y_{iN}(f_0)], \tag{3.12}$$

"H" indica o operador hermitiano de matriz, $Y_{ij}(f_0)(j = 1,2,...,N)$ é a DFT da i-ésima janela do j-ésimo sinal e $\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{yy}}$ indica a matriz de espectro cruzado de N sinais na frequência f_0. Para o caso de $N = 1$, a expressão da MMSC é reduzida para a MSC (Miranda de Sá *et al.*, 2004). Em Zanotelli *et al.* (2019) foram propostos os detectores média e produto das MSCs para dois sinais. Nesse sentido, a aMSC e pMSC foram estendidas para N sinais diferentes, como segue:

$$aMSC(f_0) = \frac{\sum_{j=1}^{N} MSC_j(f_0)}{N}, \tag{3.13}$$

$$pMSC(f_0) = \prod_{j=1}^{N} MSC_j(f_0), \tag{3.14}$$

onde a $MSC_j(f_0)$ é a MSC na frequência f_0 do j-ésimo sinal.

3.2.3 Simulação de Monte Carlo: Valores Críticos

Os valores críticos são limiares estatísticos utilizados na detecção de resposta. Esses são relacionados com a distribuição do detector sob H_0, *i.e.* hipótese nula de ausência de resposta. Quando a distribuição H_0 do detector é conhecida, *e.g.* MMSC, MCSM, MLFT e suas versões univariadas, o valor crítico pode ser obtido teoricamente (os valores críticos teóricos dos detectores são mostrados no Apêndice B). Outra forma para se obter o valor crítico é por meio de simulação de Monte Carlo (Cebulla *et al.*, 2006; Felix *et al.*, 2017; Antunes e Felix, 2019). Esse método é útil quando a distribuição do detector não é conhecida ou quando técnicas de pré-processamento (*e.g.* filtro passa-banda estreito, que altera a distribuição teórica do detector) são usadas no protocolo de detecção (Antunes e Felix, 2019). Assim, como neste trabalho foi aplicado um filtro passa-banda estreito aos sinais de EEG e devido ao fato de que alguns dos detectores baseados na média e produto das ORDs não possuem distribuição sob H_0 conhecida, os valores críticos para todos os detectores foram estimados por meio de simulações de Monte Carlo.

Na simulação de Monte Carlo, foram gerados 1 milhão de conjuntos de sinais com distribuição normal (independentes, média zero e variância unitária), com duração igual às utilizadas nas coletas. Esses sinais não têm uma resposta presente, portanto, visam representar os sinais na condição de H_0. Aos sinais gerados foi aplicada a técnica de pré-processamento seguida pela aplicação da MORD ou ORD. O pré-processamento aplicado foi um filtro passa-banda, conforme descrito na Seção 3.2.5. Os valores críticos foram estimados considerando o percentil dos valores da MORD ou ORD igual ao nível de significância nominal de α, que neste trabalho foi de 5%.

3.2.4 Simulação de Monte Carlo: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação

Como os sinais de EEG coletados de diferentes canais no escalpo podem estar correlacionados (Bharadwaj e Shinn-Cunningham, 2014; Bhavsar *et al.*, 2018), simulações de Monte Carlo foram utilizadas nesta seção para avaliar o impacto do nível de correlação do ruído de fundo (r) na taxa de FP obtida pelas técnicas de MORD. Nas simulações, 1 milhão de conjuntos de sinais no domínio do tempo foram gerados, sendo cada conjunto de sinais estimado pela equação:

$$y_j[k] = r \cdot c[k] + \sqrt{1 - r^2} \cdot n_j[k], \tag{3.15}$$

onde j indica o j-ésimo sinal (1,2,...,N), $c[k]$ e $n_j[k]$ são ruídos gaussianos brancos com média zero e variância unitária. O ruído $c[k]$ é o ruído comum para todos os sinais, $n_j[k]$ é o ruído descorrelacionado ($E[n_p \cdot n_q] = 0, \forall p \neq q$), e r é o nível de correlação do ruído de fundo ($0 \leq r \leq 1$). Quando $r = 0$, os sinais são descorrelacionados, e $r = 1$, os sinais são iguais. As técnicas de MORD foram aplicadas ao conjunto de sinais $y_j[k]$ da Equação 3.15, sendo que os valores críticos foram obtidos de acordo com a Seção 3.2.3 para um nível de significância de 5%. A taxa de FP foi determinada encontrando a razão entre o número de testes em que H_0 foi rejeitado e o número total de testes (1 milhão).

3.2.5 Sinais de EEG

Estimulação Múltipla da ASSR

Oito tons AM2 foram usados para evocar a ASSR (John *et al.*, 2002a). Cada tom AM2 foi obtido multiplicando a frequência da portadora (f_p) e o envelope com frequência de modulação f_m. Para uma máxima amplitude A e profundidade de modulação de 100%, o tom AM2, $s(t)$, é dado pela expressão (John *et al.*, 2002a):

$$s(t) = Asen(2\pi f_p t) \cdot \left[1 + 2\left(\left(\frac{1 + sen(2\pi f_m t)}{2}\right)^I - 0{,}5\right)\right], \tag{3.16}$$

onde I é o índice (ordem) da modulação, que para o AM2 é igual a 2 (na condição de $I = 1$, o sinal equivale ao tom AM).

Os estímulos foram apresentados por meio do fone de inserção 5A (Aearo Technologies, EUA) na condição de estimulação binaural múltipla, sendo quatro tons para cada ouvido. As frequências das portadoras para ambas os ouvidos foram as mesmas: 500, 1000, 2000, 4000 Hz, modulados, respectivamente, nas frequências 81, 85, 89 e 93 Hz, para o ouvido direito, e 83, 87, 91 e 95 Hz, para o ouvido esquerdo. Com objetivo de atenuar o espalhamento espectral, as frequências de modulação foram ajustadas para terem um número inteiro de ciclos em cada janela temporal (mais detalhes na Seção A.2.4).

A intensidade de cada tom foi ajustada para 50, 40 e 30 dB de nível de pressão sonora[2] (*sound pressure level* - SPL, o Anexo C apresenta uma descrição das escalas da intensidade sonora utilizadas em audiologia), usando um medidor de nível de pressão sonora (Bruel & Kjær modelo 2250 - com acoplador 2 cc DB 0138, Dinamarca).

Coleta de Dados

Participaram desse estudo onze voluntários adultos (2 mulheres e 9 homens), com idades entre 20 e 35 anos, com audição normal (limiar $\leq$ 20 dB nível de audição, *Hearing*

[2]Agradecemos a empresa Acústica Maducha pela calibração do sistema.

Level - HL, nas frequências 500, 1000, 2000 e 4000 Hz). O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética local (CEP/UFV No. 2.105.334) e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados foram coletados numa cabine acusticamente isolada, localizada no Núcleo Interdisciplinar de Análise de Sinais (NIAS) na UFV, e os voluntários foram convidados a deitar em uma cama com os olhos fechados e a relaxar ou dormir.

Os sinais de EEG foram coletados por 16 eletrodos com referência na nuca[3] e o terra no Fpz. Os canais utilizados foram Fz, F3, F4, F7, FCz, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, T3, T4, T5, T6 e Oz. Na aquisição dos sinais foi utilizado o sistema de coleta NIASv1 (o sistema de coleta é descrito com mais detalhes no Apêndice A), baseado no *front-end* RHA2216 (Intan Technologies, USA) e conversor analógico-digital ADS127L01 (Texas Instruments, USA). Filtros *Butterworth* analógicos passa-alta e passa-baixa com frequência de corte de 0,5 e 300 Hz, respectivamente, foram aplicados a cada canal. A frequência de amostragem foi de 1000 Hz, por canal, para sete voluntários e de 1750 Hz, por canal, para quatro voluntários. Cada voluntário foi submetido a três sessões de coleta de sinais com intensidades de estimulação de 50, 40 e 30 dB SPL, com duração de 5, 8 e 8 minutos respectivamente, e depois uma sessão sem estimulação acústica (EEG espontâneo) com duração de 1 minuto. Após a coleta, os sinais de EEG foram divididos em janelas de um segundo de duração e armazenados em disco para análise *offline*. Toda análise *offline* foi realizada no Matlab R16 (MathWorks, Natick, MA, USA).

Pré-Processamento de Detecção da ASSR

Um critério de rejeição de artefato foi aplicado a cada janela dos sinais de EEG *offline*. As janelas foram rejeitadas, caso a amplitude excedesse o limiar de 200 μV. Em seguida, os sinais foram filtrados digitalmente por um filtro *Butterworth* passa-banda de oitava ordem com frequência de corte de 1 Hz acima e abaixo da frequência de modulação (Antunes e Felix, 2019). Então as técnicas de ORD e MORD foram aplicadas aos sinais coletados utilizando os valores críticos estimados como descrito na Seção 3.2.3 para $\alpha = 5\%$. Para o MLFT, aLFT e pLFT utilizou o L igual a 12.

3.2.6 Medidas de Desempenho

A taxa de detecção e a taxa de FP foram estimadas com o objetivo de avaliar os desempenhos dos detectores. A taxa de detecção foi estimada como

$$\text{Taxa de detecção} = \frac{ND}{NT}, \tag{3.17}$$

onde ND é o número de detecções nas frequências de modulação e NT é o número total de possíveis detecções (11 voluntários $\times$ 8 frequências de modulação $\times$ 3 intensidades = 264).

[3]Nesse trabalho a nuca corresponde à posição por volta de 10 cm abaixo da linha do cabelo.

A taxa de FP também foi estimada pela equação 3.17, porém utilizando o EEG espontâneo coletado para cada voluntário. Para cada MORD, as taxas de detecção e de FP foram estimadas para todas as combinações possíveis entre 1 e 16 canais [4]. Então, dois critérios foram usados para selecionar os melhores resultados da MORD. O primeiro critério consistiu em selecionar as combinações que garantissem uma taxa de FP em torno de 5%. Como a taxa de FP é estimada a partir de um número finito de testes (88), espera-se que uma taxa de FP nominal de 5% apresente um limite de confiança. Nesse sentido, foi obtido o limite de confiança de 90% para uma distribuição binomial com 88 testes e probabilidade de sucesso de 5%. Assim, para que uma combinação de canais passe o primeiro critério, esta deve apresentar uma taxa de FP inferior a 6,8%. O segundo critério selecionou as combinações de canais com as maiores taxas de detecção para cada detector que passaram o primeiro critério. Com o objetivo de comparação, foi calculada a diferença percentual[5] das taxas de detecção obtidas pelos detectores.

3.3 Resultados

3.3.1 Sinais Sintéticos: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação

As taxa de FP em função de N para $r = 0$ são mostradas na Figura 3.1. Conforme o esperado para sinais descorrelacionados, as taxas de FP para todas as técnicas ficaram em torno do nível de significância dos testes ($\alpha = 5\%$). Na Figura 3.2, são mostradas as taxas de FP em função de r para as MORDs ($N = 2$, $M = 30$ e $\alpha = 5\%$). Somente a MMSC e MCSM mantiveram a taxa de FP igual ao nível de significância dos testes com o aumento de r. Nos demais detectores, a taxa de FP apresentou valores superiores ao nível de significância do teste com o aumento de r. Comportamento semelhante também foi observado para outros valores de N.

[4]Para N canais, existem $C(16,N) = \frac{16!}{(16-N)!N!}$ combinações possíveis. Por exemplo, para $N = 3$ há 560 combinações possíveis.

[5]A diferença percentual entre duas taxas de detecção foi calculada pela expressão: (Taxa de Detecção 2 - Taxa de Detecção 1)/Taxa de Detecção 1.

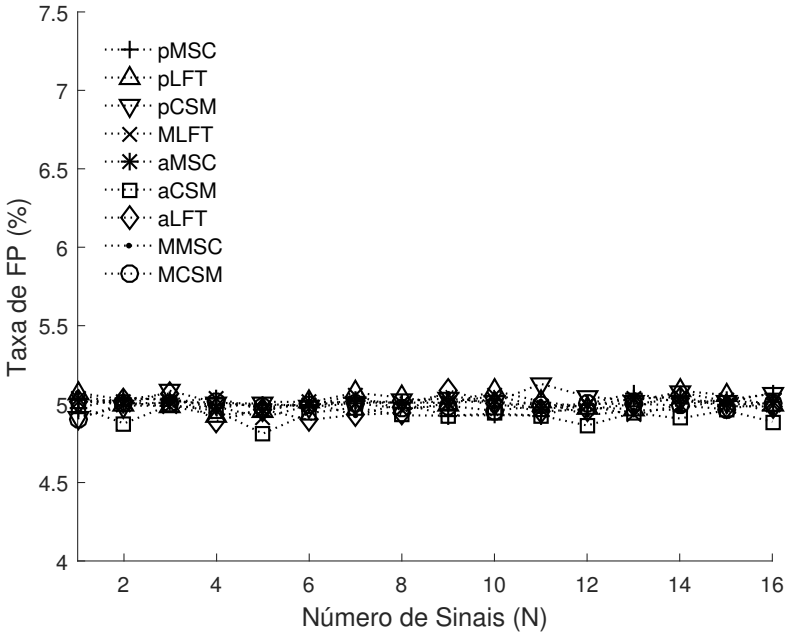


Figura 3.1: Taxa de Falso Positivo (FP) dos detectores em função do número de sinais (N) para $r = 0$ (sinais descorrelacionados), nível de significância de 5% e $M = 30$.

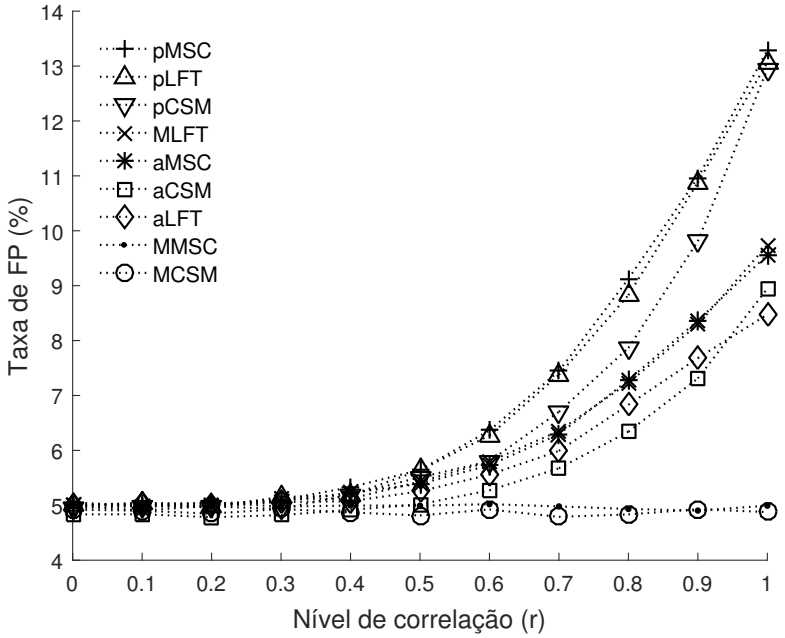


Figura 3.2: Taxa de Falso Positivo (FP) das MORDs em função do nível de correlação do ruído de fundo (r) para $N = 2$, nível de significância igual a 5% e $M = 30$.

3.3.2 Sinais de EEG

Nas Figuras 3.3 e 3.4 são mostradas as taxas de FP e de detecção para as ORDs aplicadas em cada canal, respectivamente. Na Figura 3.4, a MSC aplicada ao canal FCz apresentou o melhor desempenho (Figura 3.4), contudo a taxa de detecção dessa não foi estatisticamente diferente (Teste McNemar para $p < 0{,}05$ (Siegel e Castellan, 1988)) em relação a taxa de detecção obtida pela: MSC nos canais Fz e Cz, LFT nos canais FCz e FCz e CSM no canal Cz.

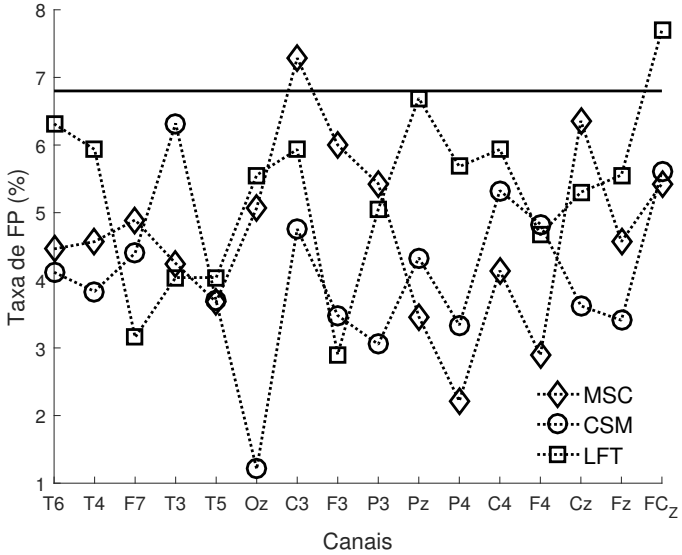


Figura 3.3: Taxa de Falso Positivo (FP) para as técnicas de ORD aplicadas em cada canal ($\alpha = 5\%$). A linha horizontal é o limiar de 6,8% utilizados no primeiro critério.

Na Figura 3.5 são mostradas as porcentagens de combinações de canais em função do detector e N que passaram o primeiro critério. A MCSM e MMSC controlaram a taxa de FP com o aumento de N (*i.e.* apresentaram combinações de canais que passaram o primeiro critério para todos os N). Porém para os demais detectores, apenas algumas combinações de canais passaram o primeiro critério. Assim, na análise do segundo critério (maior taxa de detecção) foram utilizadas somente as combinações de canais de cada detector que passaram o primeiro critério.

Na Figura 3.6, são mostradas as maiores taxas de detecções obtidas pelos detectores em função de N. Na Figura, para fins de melhor visualização, os resultados para todos os detectores foram mostrados até $N = 8$ em (a). Como apenas a MMSC e MCSM apresentaram combinações de canais que passaram o primeiro critério para todos os N, os resultados desses dois detectores são mostrados em (b) até $N = 16$.

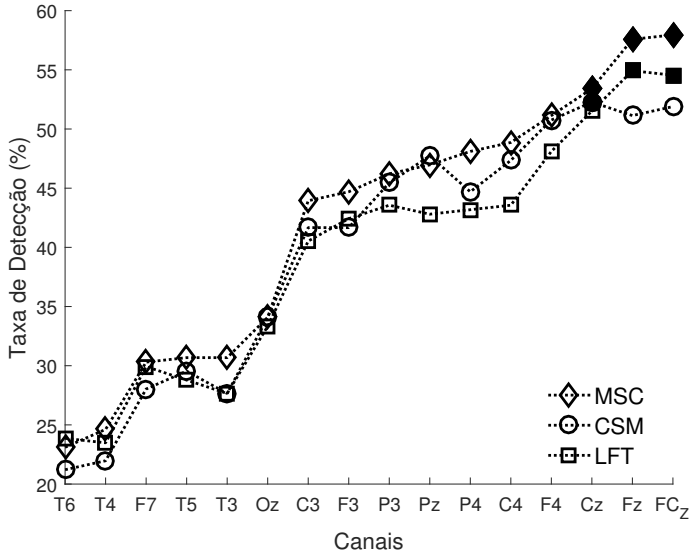


Figura 3.4: Taxa de detecção para as técnicas de ORD aplicadas em cada canal ($\alpha = 5\%$). Os marcadores preenchidos indicam que as taxas de detecção não apresentaram diferença estatisticamente significativa (Teste de McNemar, $p < 0{,}05$) em relação à maior taxa de detecção (MSC no canal FCz).

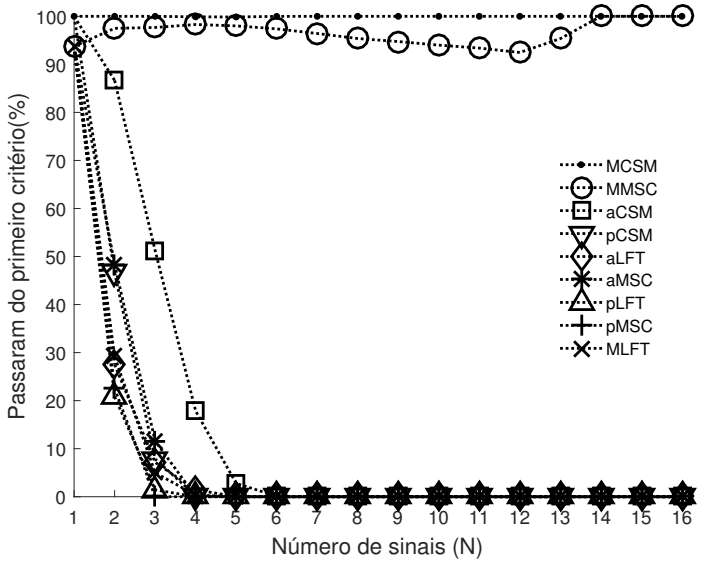
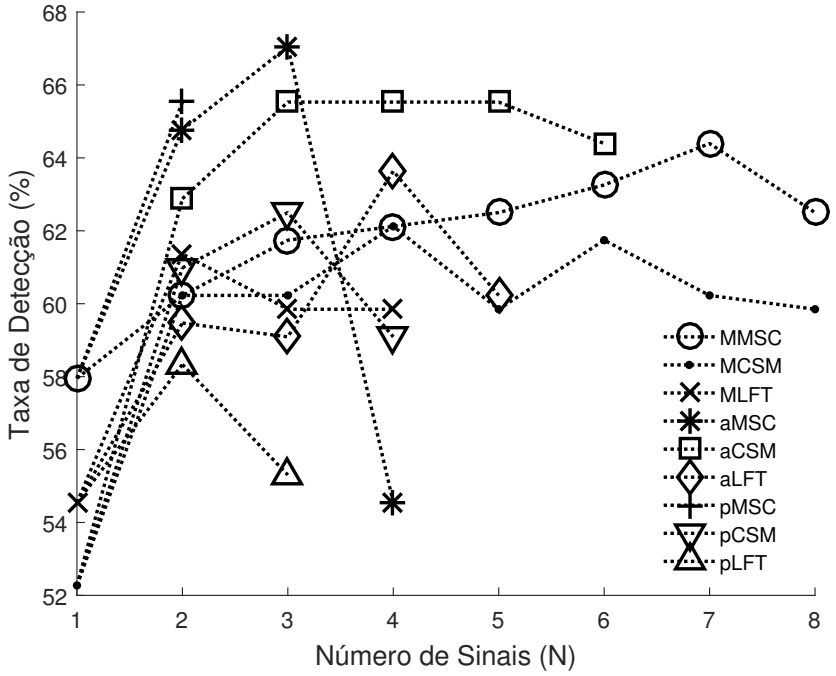
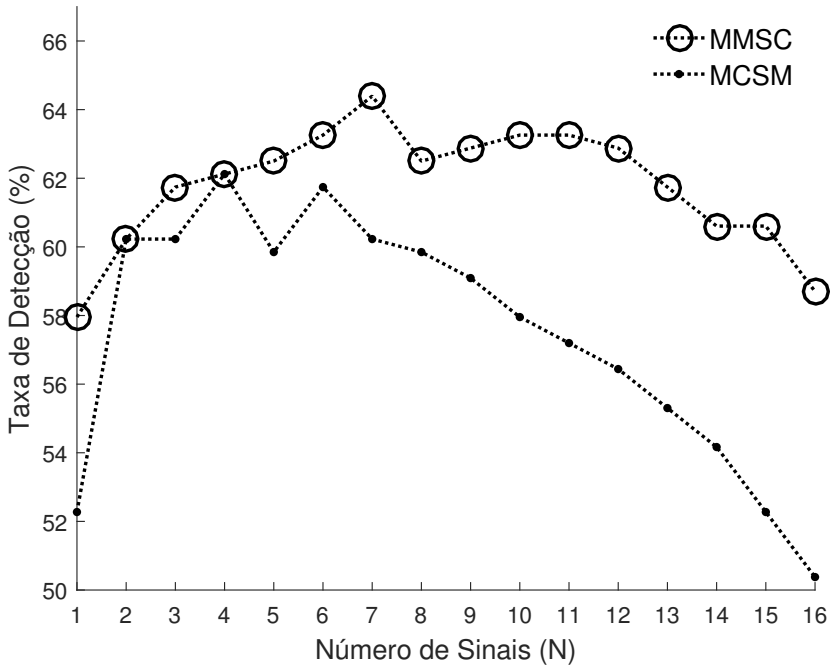


Figura 3.5: Porcentagem de combinações de canais que passaram o primeiro critério (taxa de FP$<$ 6,8%) em função do número de sinais de EEG (N) para as técnicas de MORD.



(a)

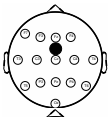
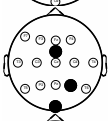
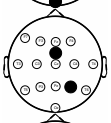
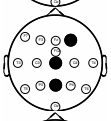
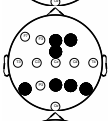
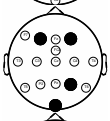
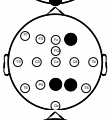
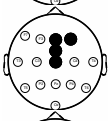
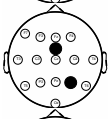
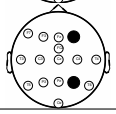


(b)

Figura 3.6: Maiores taxas de detecção (segundo critério) para cada número de sinais de EEG (N) e detector ($\alpha = 5\%$). A ausência de um marcador indica que nenhuma combinação de canais passou o primeiro critério. Para fins de melhor visualização, os resultados para todos os detectores foram mostrados até $N = 8$ em (a). Como apenas a MMSC e MCSM apresentaram combinações de canais que passaram o primeiro critério para todos os N, os resultados desses dois detectores são mostrados em (b) até $N = 16$.

Na Tabela 3.1 são mostradas as combinações de canais com o melhor desempenho (*i.e.* passou o critério de FP e obteve a maior taxa de detecção) para cada MORD. Para comparação, foi incluído na primeira linha o melhor resultado obtido pelas ORDs (MSC no FCz). Teste de McNemar ($p < 0{,}05$ e 0,01) foi aplicado para verificar se existe diferença estatística entre a taxa de detecção do melhor caso ORD e das MORDs. A maior taxa de detecção foi obtida pela aMSC para $N = 3$, mas sua taxa de detecção não é estatisticamente diferente do melhor desempenho observado pelo pMSC ($N = 2$), aCSM ($N = 3$), MMSC ($N = 7$), aLFT ($N = 4$) e pCSM ($N = 3$) (Teste de McNemar, $p < 0{,}05$).

Tabela 3.1: Melhores combinações de canais para as MORDs de acordo com o critério de desempenho ($FP < 6{,}8\%$ e maior taxa de detecção). Na primeira linha, foi incluído o melhor resultado para um sinal ($N = 1$).

MORD	Eletrodos		Taxa de detecção (%)	Taxa de FP (%)
MSC	FCz		57,9	4,3
aMSC	**FCz-P4-Oz**		**67,0****	**6,3**
pMSC	FCz-P4		65,5**	6,5
aCSM	F4-Cz-Pz		65,5**	6,7
MMSC	F4-Fz-FCz-T6-P4-Pz-T5		64,4*	3,8
aLFT	F4-F3-P4-Oz		63,6*	6,5
pCSM	F4-P4-Pz		62,5*	6,1
MCSM	F4-Fz-FCz-Cz		62,1*	3,4
MLFT	FCz-P4		61,6	6,1
pLFT	F4-P4		58,3	6,3

* Teste de McNemar ($p < 0{,}05$) mostrou diferença estatística em relação a MSC.

** Teste de McNemar ($p < 0{,}01$) mostrou diferença estatística em relação a MSC.

3.4 Discussões

Neste trabalho, os valores críticos das MORDs foram estimados sob o pressuposto de que as atividades dos ruídos de fundo entre os sinais sejam descorrelacionados ($r = 0$). Quando essa suposição não é satisfeita, as taxas de FP excedem o nível de significância nominal ($\alpha = 5\%$), como pode ser observado nos resultados das simulações (Figura 3.2), exceto a MMSC (e MCSM para todas a simulações realizadas), as quais mantiveram a taxa de FP igual ao nível de significância. Esses resultados demonstram que a H_0 da MMSC e MCSM não são afetadas pelo nível de correlação entre os sinais. Isso se deve ao fato de que, independentemente do nível de correlação entre os sinais, a estimativa da MMSC permanece inalterada (demonstração no Apêndice D), e no caso da MCSM, o ângulo de fase é uma variável circular, assim, a distribuição do ângulo de fase médio não é afetada pela correlação (a MCSM tem a mesma distribuição H_0, apesar da correlação dos sinais), isso talvez explique a robustez da taxa de FP da MCSM.

No caso das ORDs, como esperado, os valores críticos mantiveram as taxas de FP igual ao nível de significância (Figura 3.3). Em relação às taxas de detecção (Figura 3.4), a MSC mostrou o melhor desempenho comparado às outras técnicas de ORD, embora não tenha apresentado uma diferença estatisticamente significativa em relação as maiores taxas de detecção das demais ORDs, esse desempenho ligeiramente superior da MSC também foi reportado em outros estudos (Dobie e Wilson, 1994; Simpson *et al.*, 2000; Stürzebecher *et al.*, 2001; Wianda e Ross, 2016; Santos *et al.*, 2016). Adicionalmente, como esperado (Van Der Reijden *et al.*, 2001; Herdman *et al.*, 2002; Van Dun *et al.*, 2009), os canais com as melhores SNRs estão localizadas principalmente na região fronto-central midsagittal do escalpo, considerando a referência na nuca (Figura 3.4, p. 27). Isso se deve ao fato de que a ASSR na faixa de 80 Hz é composta predominantemente por fontes do tronco cerebral orientadas verticalmente (Herdman *et al.*, 2002).

Dado que existe uma clara tendência no aumento da taxa de FP para algumas técnicas de MORD, embora os detectores sejam menos afetados para baixas correlações entre os sinais ($r < 0{,}4$ na Figura 3.2), foi abordada a questão da taxa de FP nos sinais de EEG. Na Figura 3.5, em concordância com os resultados da simulação, somente a MMSC e MCSM controlaram a taxa de FP com o aumento de N, aos demais detectores, a porcentagem de combinações de canais que passaram o primeiro critério (FP menor que 6,8%) diminui com o aumento de N, sendo que nenhuma combinação de canais obteve o nível de significância nominal para $N > 5$. Este resultado está de acordo com os resultados para os sinais simulados obtidos na Figura 3.2. Isso sugere que o ruído de fundo registrado em diferentes canais é suficientemente descorrelacionado quando utilizado um pequeno número de canais, porém, à medida que a densidade de canais aumenta, o impacto da correlação entre os sinais também aumenta (como também observado em Bharadwaj e Shinn-Cunningham (2014)).

Na análise da taxa de detecção apenas foram utilizadas as combinações de canais que passaram o primeiro critério. Na Figura 3.6, inicialmente as taxas de detecção das

técnicas de MORD aumentam com o aumento de N, até atingir o máximo entre $N = 2$ e 4, dependendo da técnica de MORD, então o desempenho diminui (devido à redução na taxa de detecção ou por não apresentar combinações que passaram o primeiro critério). A exceção foi a MMSC, que atingiu o máximo em $N = 7$. Resultados similares para a MMSC também foram reportados em (Felix *et al.*, 2007; Eloi *et al.*, 2018).

Nesse contexto, as combinações de canais com os melhores desempenhos (Tabela 3.1) devem apresentar uma relação de compromisso entre a SNR e o nível de correlação do ruído de fundo. Sendo que essas combinações apresentam canais localizados na região frontal/central (FCz, é entre a região frontal e central) e parietal. Os canais localizados na região central e frontal na linha média do escalpo apresentaram as melhores SNR (Figura 3.4 e Herdman *et al.* (2002)). No entanto, o desempenho de algumas técnicas de MORD tende a diminuir se apenas canais dessa região forem usados, provavelmente devido a uma maior correlação do ruído de fundo entre eles (a correlação tende a aumentar com a redução da distância (Bhavsar *et al.*, 2018)). Os canais da região parietal (seguida por Oz) apresentam uma menor correlação do ruído de fundo, devido a sua distância para a região central e frontal, e uma maior SNR do que os canais da região temporal (Figura 3.4). Isso explica porque esses canais foram incluídos nas combinações com os melhores desempenhos (Tabela 3.1).

Ao analisar o desempenho das técnicas de MORD na detecção das ASSRs, a aMSC apresentou a melhor taxa de detecção, com um aumento percentual de 15,71% em relação ao melhor detector univariado, embora a taxa de detecção da aMCS não apresente diferença estatisticamente significativa ($p < 0{,}05$) em relação a pMSC, aCSM, MMSC, aLFT e pCSM, quando comparado as melhores combinações de canais (Tabela 3.1).

No geral, apenas o MMSC e o MCSM conseguiram controlar consistentemente a taxa de FP com o aumento do número de canais, e consequentemente com o aumento do nível de correlação. No entanto, alguns dos outros detectores controlaram a taxa de FP quando foi utilizado um pequeno número de canais. Para utilizar esses detectores, independentemente de combinações de canais, trabalhos futuros devem incluir informações sobre o nível de correlação entre os sinais na estimativa de seus valores críticos, a fim de controlar a taxa de FP na presença de ruído de fundo correlacionado. Na ausência de tais correções, os resultados atuais sugerem que apenas o MMSC e a MCSM são consistentemente robustos, mesmo que não sejam necessariamente os detectores mais sensíveis.

3.5 Conclusões

Neste capítulo, foram avaliados os desempenhos de nove técnicas de MORD na detecção da ASSR na faixa de 80 Hz. Os resultados mostraram que a sensibilidade dos detectores aumentam com o uso de múltiplos canais. Observou-se que a maioria das técnicas de MORD alcançou a máxima taxa de detecção para até quatro canais, exceto a MMSC que apresentou máxima taxa de detecção para sete canais. Para maiores números de canais, esses detectores apresentaram uma queda na taxa de detecção e, para alguns

detectores, um aumento na taxa de FP. Em geral, as combinações de canais da região frontal e parietal apresentaram os melhores desempenhos para as MORDs. Comparando o desempenho das MORDs, a MMSC e MCSM controlaram a taxa de FP com o aumento do número de sinais, contudo somente a MMSC não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação a maior taxa de detecção obtida pela aMSC ($N = 3$).

Os resultados do presente trabalho, confirmam que as técnicas de MORD são ferramentas promissora na detecção das ASSRs. No entanto, a utilização de múltiplos canais aumenta o tempo de preparação do paciente (*e.g.* fixação dos eletrodos). A menos que vários canais de EEG já estejam sendo utilizados (*e.g.*, em estudos de localização de fonte), o benefício na redução no tempo de exame deve ser equilibrado com o maior tempo de preparo do paciente.

3.6 Trabalhos Futuros

• Desenvolver uma correção do valor crítico em função do nível de correlação entre os ruídos de fundos.

• Estender esses detectores para a utilização de harmônicos.

Capítulo 4

Ajuste dos Valores Críticos Para o Caso de Sinais Correlacionados Usando Simulação de Monte Carlo

4.1 Considerações Iniciais

Conforme mencionado no Capítulo 3, uma das limitações de algumas MORDs (baseadas na média e produtos das ORDs e a MLFT) é o fato de que não controlam a taxa de FP para sinais correlacionados. Isso se deve, em parte, à forma como o valor crítico dessas MORDs é estimado, sob o pressuposto de que os sinais são descorrelacionados.

Para inserir a informação de correlação na estimativa do valor crítico existe uma alternativa, que é por meio da expansão no cálculo da média do detector (*i.e.* aumentar os graus de liberdade). Neste caso, caso em vez de se utilizar apenas a ORD de N sinais descorrelacionados, utiliza-se a ORD de todas as derivações bipolares possíveis obtidas de um conjunto de N sinais. Como essas derivações são obtidas a partir de um mesmo conjunto de sinais, esses apresentam uma correlação entre si.

Assim, contextualizando esse método para os sinais de EEG, as derivações bipolares correspondem a todas as derivações possíveis estimadas de um conjunto de N sinais, e o detector consiste na média das ORDs das derivações bipolares (abORD). A técnica pode ser aplicada a diferentes ORDs, sendo assim, os termos abMSC, abCSM e abLFT correspondem à média das MSCs, CSMs e LFTs, respectivamente, das derivações bipolares.

Neste sentido, o objetivo deste capítulo é avaliar o desempenho das abORDs na detecção das ASSRs. As abORDs foram aplicadas ao mesmos sinais sintéticos e de EEG descritos no Capítulo 3, sendo analisado a taxa de FP e detecção, e os resultados foram comparados com o melhor resultado do Capítulo 3.

Este capítulo é organizado da seguinte forma: na Seção 4.2.1, descreve as abORDs; na Seção 4.2.2, é descrito como os valores críticos das abORDs foram estimados; na Seção 4.2.3 e 4.2.4, é descrito como o detector foi avaliado para sinais sintéticos e EEG. A apresentação dos resultados é feita na Seção 4.3 e discutidos na Seção 4.4. Na Seção 4.5, é feita a conclusão, e os futuros trabalhos apresentados na Seção 4.6.

4.2 Materiais e Métodos

4.2.1 Extensão da Média das ORDs: Aplicação a Todas as Derivações Bipolares Possíveis

Seja um conjunto de N sinais de EEG, $y_1[k]$,$y_2[k]$,...,$y_N[k]$, as derivações bipolares são estimadas pela expressão:

$$d_{pq}[k] = \begin{cases} y_p[k], & p = q \\ y_p[k] - y_q[k], & p > q. \end{cases} \tag{4.1}$$

onde p e q correspondem ao índice do sinal ($1 \leq p,q \leq N$), sendo que para um conjunto de N sinais existe um total de $N(N-1)/2$ derivações bipolares. Em seguida, a abORD é obtida pela média da ORD de todas as derivações bipolares. Por exemplo, na Figura 4.1 são mostrados três ($N = 3$) sinais de EEG, que resultam em seis derivações bipolares: $y_1[k]$, $y_2[k]$, $y_3[k]$, $y_1[k] - y_2[k]$, $y_1[k] - y_3[k]$ e $y_2[k] - y_3[k]$. A abORD é obtida pela aplicação da média das ORDs de todas as derivações bipolares.

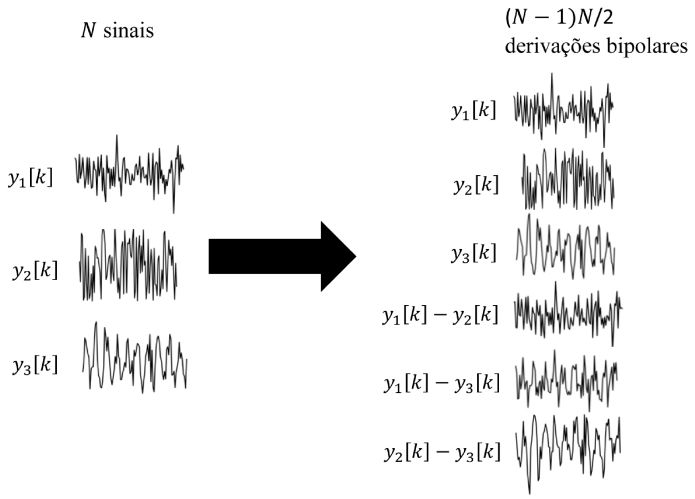


Figura 4.1: Exemplo das derivações bipolares obtidas para um conjunto de N sinais de EEG. No caso do exemplo, três sinais de EEG resultam em seis derivações bipolares.

4.2.2 Simulação de Monte Carlo Ajustada: Valores Críticos

Os valores críticos das abORDs foram obtidos por meio de simulação de Monte Carlo. Foi utilizado 1 milhão de simulações, assim como descrito na Seção 3.2.3. Em cada uma das simulações foram gerados N sinais com distribuição normal (independentes, média zero e variância unitária) e as $N(N-1)/2$ derivações foram obtidas pela equação 4.1. Em seguida, foi aplicado a cada derivação um pré-processamento (filtro de banda estreita,

descrito na Seção 3.2.5), seguido pela ORD. A abORD foi obtida pela média das ORDs. Assim, em comparação aos detectores apresentados no Capítulo 3 o grau de liberdade da média aumentou de N para $N(N-1)/2$. Os valores críticos foram estimados considerando o percentil da abORD igual ao nível de significância nominal de α.

Com o objetivo de avaliar se os valores críticos das abORDs são diferentes da média das ORDs para $N(N-1)/2$ sinais, os valores críticos de ambas os detectores foram comparados.

4.2.3 Simulação de Monte Carlo: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação

As taxas de FP em função do nível de correlação foram estimadas para as abORDs (abMSC, abCSM e abLFT), como descrito na Seção 3.2.4.

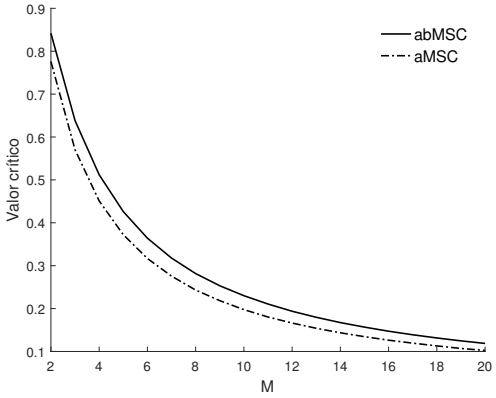
4.2.4 Sinais de EEG

As técnicas de abORD foram aplicadas aos sinais de EEG como descrito na Seção 3.2.5, e o desempenho dessas técnicas foram avaliados segundo os critérios descritos na Seção 3.2.6.

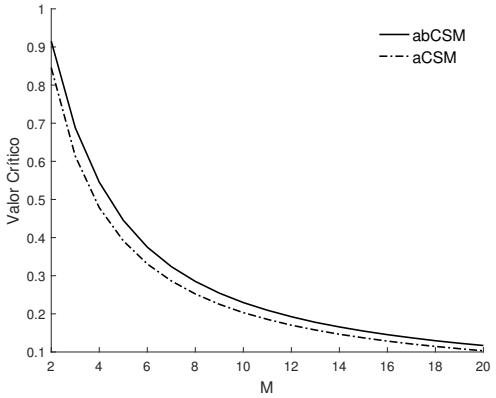
4.3 Resultados

4.3.1 Valores Críticos

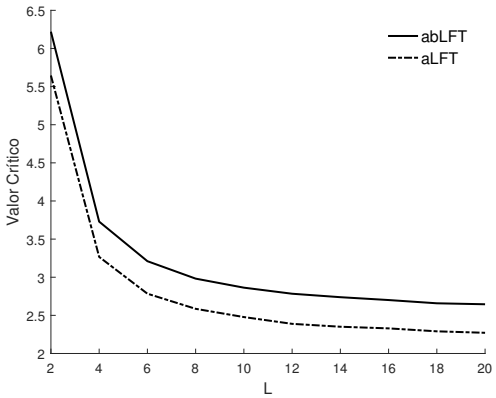
Na Figura 4.2 são mostrados os valores críticos das abORDs para $N = 2$ e $\alpha = 5\%$. Como a abORD para $N = 2$ utiliza a informação de três derivações bipolares (*i.e.* y_1, y_2, $y_1 - y_2$), para efeitos de comparação, na Figura foram incluídos os valores críticos da aMSC, aCSM e aLFT para $N = 3$. Comportamento semelhante também foi observado para outros valores de N.



(a) abMSC



(b) abCSM



(c) abLFT

Figura 4.2: Valores críticos em função do número de janelas (M) e $\alpha = 5\%$ para (a) abMSC ($N = 2$) e aMSC ($N = 3$); (b) abCSM ($N = 2$) e aCSM ($N = 3$). Em (c) os valores críticos da abLFT ($N = 2$) e aLFT ($N = 3$) em função do número de frequências vizinhas (L) e $\alpha = 5\%$.

4.3.2 Sinais Sintéticos: Taxa de FP em Função do Nível de Correlação

Na Figura 4.3 são mostradas as taxas de FP para as abORDs em função de r para $M = 30$ e $\alpha = 5\%$. As taxas de FP mantiveram valores inferiores ou igual ao nível de significância do teste, exceto a abCSM para $r > 0{,}95$.

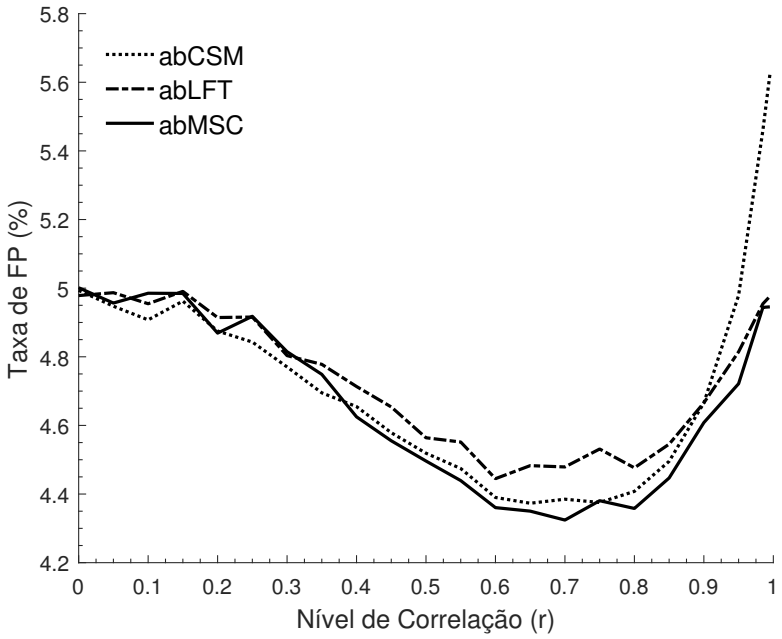


Figura 4.3: Taxa de Falso Positivo (FP) obtida pelas abORDs em função do nível de correlação do ruído de fundo (r) para $M = 30$ e $\alpha = 5\%$.

4.3.3 Sinais de EEG

Na Figuras 4.4, são mostradas as porcentagens de combinações de canais para cada abORD em função de N que passaram o primeiro critério (taxa de FP inferior ao 5% nominal).

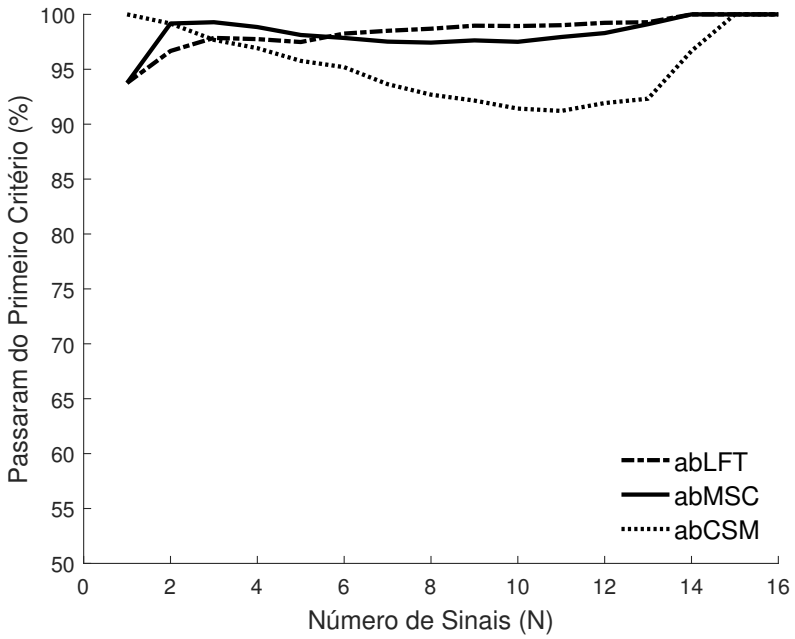


Figura 4.4: Porcentagem de combinações de canais que passaram o primeiro critério para as abORDs em função do número de sinais de EEG (N). O limiar utilizado no primeiro critério foi de 6,8% (o mesmo utilizado no Capítulo 3).

Na análise do segundo critério, utilizou-se apenas as combinações de canais que passaram pelo primeiro critério. Na Figura 4.5, são mostradas as maiores taxas de detecção em função de N e na Tabela 4.1 são mostradas as combinações de canais com as maiores taxas de detecção para cada abORD. Com objetivo de comparar com os resultados do Capítulo 3, foi incluída na primeira linha da Tabela 4.1 o melhor resultado obtido pelos detectores do Capítulo 3 (aMSC com $N = 3$). O Teste de McNemar ($p < 0{,}05$) foi aplicado para comparar os detectores sendo que a abMSC e abCSM apresentaram uma diferença estatisticamente significativa em relação a aMSC e abLFT ($p < 0{,}05$), e não houve diferença estatística entre a abMSC e abCSM, bem como entre aMSC a abLFT. Adicionalmente, na Tabela 4.2, é mostrada a menor combinação de canais para cada abORD, cuja taxa de detecção não apresentou diferença estatisticamente significativa (Teste de McNemar, $p < 0{,}05$) em relação à maior taxa de detecção obtida pela abORD (resultados da Tabela 4.1).

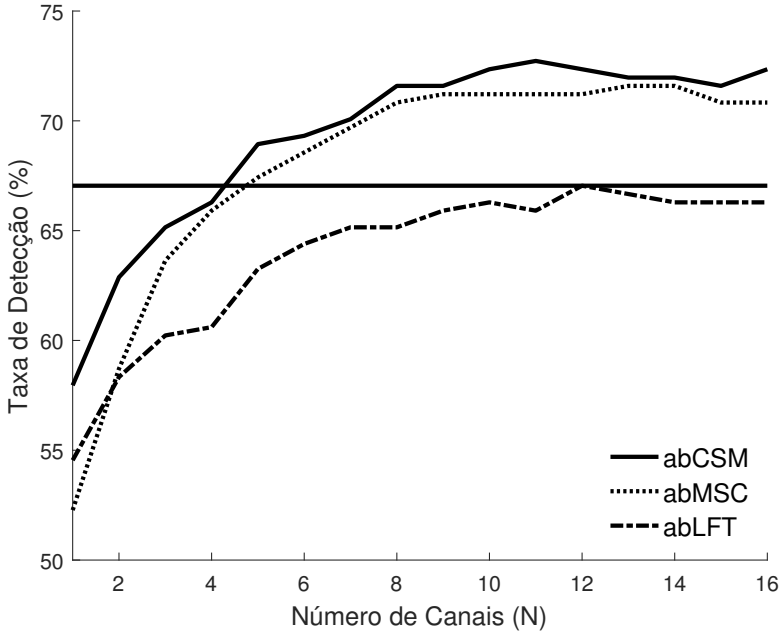
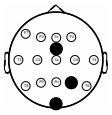
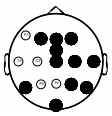
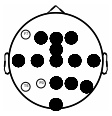
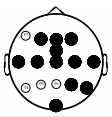


Figura 4.5: Maiores taxas de detecção (segundo critério) obtidas pelas abORDs em função do número de sinais de EEG (N) para $\alpha = 5\%$. Para comparação, a linha contínua horizontal corresponde a maior taxa de detecção obtida pelos detectores avaliados no Capítulo 3 (aMSC para $N = 3$).

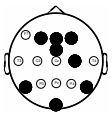
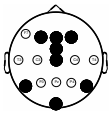
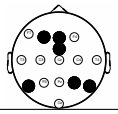
Tabela 4.1: Melhores combinações de canais para as abORDs de acordo com o critério de desempenho ($FP < 6{,}8\%$ e maior taxa de detecção). Na primeira linha, foi incluído o resultado da aMSC ($N = 3$, melhor resultado obtido no Capítulo 3). Nas penúltima e última colunas são mostrados os valores da taxa de detecção e da taxa de FP, respectivamente.

MORD	Eletrodos		Taxa de detecção (%)	Taxa de FP (%)
aMSC	FCz-P4-Oz		67,0*	6,3
abMSC	**F4-Fz-F3-FCz-T4-C4-Cz-T6-P4-T5-Oz**		**72,7****	**4,4**
abCSM	F4-Fz-F3-FCz-T4-C4-Cz-C3-T3-T6-P4-Pz-Oz		71,6**	5,6
abLFT	F4-Fz-F3-FCz-T4-C4-Cz-C3-T3-T6-P4-Oz		67,0*	4,2

* Teste de McNemar ($p < 0{,}05$) mostrou diferença estatística em relação a MSC (Tabela 3.1).

** Teste de Mcnemar ($p < 0{,}05$) mostrou diferença estatística em relação à MSC e aMSC (N=3, maior taxa de detecção do Capítulo 3, ver Tabela 3.1).

Tabela 4.2: Combinações com menor número de canais que não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0{,}05$) na taxa de detecção em relação aos melhores resultados apresentados na Tabela 4.1. Nas penúltima e última colunas são mostrados os valores da taxa de detecção e da taxa de FP, respectivamente.

MORD	Eletrodos		Taxa de detecção (%)	Taxa de FP (%)
abMSC	**F4-Fz-F3-FCz-C4-T6-T5-Oz**		**71,6****	**3,5**
abCSM	Fz-F4-F3-FCz-Cz-T6-T5-Oz		70,6**	5,2
abLFT	Fz-F3-FCz-T6-P4-T5		64,4*	5,2

* Teste de McNemar ($p < 0{,}05$) mostrou diferença estatística em relação a MSC (Tabela 3.1).

** Teste de McNemar ($p < 0{,}05$) mostrou diferença estatística em relação à MSC e aMSC (N=3, maior taxa de detecção do Capítulo 3, ver Tabela 3.1).

4.4 Discussões

Na estimação dos valores críticos, especificamente no cálculo da média, os detectores da média das ORDs (aMSC, aCSM e aLFT) pressupõem que os sinais sejam descorrelacionados, enquanto as abORDs consideram todas as derivações bipolares obtidas a partir de um conjunto de N sinais, as quais, inevitavelmente, por originarem do mesmo conjunto de sinais, apresentam um certo nível de correlação. Como efeito de utilizar sinais correlacionados no cálculo da média, os valores críticos das abORDs são superiores em relação à média das ORDs quando considerado o mesmo número de sinais utilizados no cálculo da média, conforme observado na Figura 4.2, na qual os valores críticos das abORDs para $N = 2$ (três derivações bipolares) foram diferentes da média das ORDs para $N = 3$.

Na análise do efeito da correlação nas taxas de FP em sinais sintéticos (Figura 4.3), as abORDs conseguiram controlar as taxas de FP para valores iguais ou inferiores ao nível de significância ($\alpha = 5\%$), exceto a abCSM para níveis de correlação maiores que 0,95. Adicionalmente, a taxa de FP apresentou valores inferiores ao nível de significância de 5% para o nível de correlação entre 0,2 a 0,9 indicando que os graus de liberdade foram aumentados mais do que preciso. Além disso, esses resultados sugerem melhoras possíveis com outros arranjos entre os sinais de EEG. Com relação aos sinais de EEG (Figura 4.4), em concordância com os resultados da simulação de Monte Carlo para as taxas de FP, as porcentagens de combinações de canais que passaram pelo primeiro critério para a abMSC e abLFT foram sempre superiores a 97%.

Na análise do segundo critério, inicialmente a taxa de detecção aumenta com o aumento de N até atingir uma saturação (Figura 4.5), sendo que para $N > 7$ não existe diferença estatisticamente significativa em relação à melhor taxa de detecção (ver Tabelas 4.1 e 4.2). Além disso, diferente da MMSC e MCSM que apresentaram uma queda na taxa de detecção para valores a partir de $N = 8$ (ver Figura 3.6 (b)), as abORDs mantiveram a taxa de detecção aproximadamente constante. Este comportamento deve estar relacionado à operação da média, pois na medida que se aumenta N, a contribuição devido à adição de um novo sinal no resultado da média é menor.

Em relação às melhores combinações de canais (Tabela 4.1), essas apresentaram uma lateralização para a direita (canais que terminam com números pares). Esse mesmo achado pode ser observado nos conjuntos de canais obtidos pela MMSC no presente trabalho (FCz, Fz, Pz, F4, T6, P4, T5) e em Eloi *et al.* (2018)(Pz, Fz, Oz, F4, C4, T4, T3, retirado da Tabela 1 do artigo). Os resultados em Vanvooren *et al.* (2015) e Farahani *et al.* (2017) para moduladora em 80 Hz mostraram uma pequena predominância do hemisfério direito do cérebro em relação ao esquerdo. Contudo, em ambos os trabalhos, a estimulação foi monaural do lado direito. Porém, não foi encontrado nenhum trabalho na literatura que analisou a questão da lateralização para o caso de estimulação binaural em modulação de 80 Hz.

Adicionalmente, como as abORDs não apresentaram uma queda na taxa de detecção com o aumento do número de canais (Figura 4.5), foi analisado o menor conjunto de

canais que não apresentou diferença estatisticamente significativa na taxa de detecção em relação à maior taxa de detecção (Tabela 4.1). O menor conjunto de canais para cada abORD é mostrado na Tabela 4.2, sendo esses compostos por canais da área central/frontal, e Oz, T5 e T6. Conforme mencionado no Capítulo 3, os canais da região central/frontal apresentam as melhores SNR com referência na nuca para ASSR na faixa de 80 Hz, e com respeito aos canais Oz, T5 e T6 (canais situados mais anteriores da cabeça), as ASSRs nesses canais apresentaram uma diferença de fase em torno de 180º em relação aos canais centrais/frontais (ver Figura 4.6, retirada de Herdman *et al.* (2002)), sendo assim, as derivações bipolares calculadas por canais centrais/frontais com os canais situadas anteriores (abaixo) da cabeça tendem a apresentarem as maiores SNRs. Van der Reijden *et al.* (2004) investigaram as melhores derivações bipolares para um conjunto de 55 derivações bipolares, sendo que as três melhores derivações foram as posições inion, mastóide direita e mastóide esquerda, ambas em relação a Cz. Comparando esses canais com os mais próximos canais utilizadas neste estudo, tem o Oz, T5, T6 e Cz (representando os canais centrais), respectivamente. Adicionalmente, esses resultados demostram uma simetria quanto à distribuição espacial dos canais situados mais anteriores da cabeça em relação ao centro da cabeça, indicando que a principal fonte da ASSR em 80 Hz é um dipolo orientado verticalmente no centro da cabeça (embora os resultado da Tabela 4.1 sugerem uma lateralização para a direita), em concordância com Herdman *et al.* (2002).

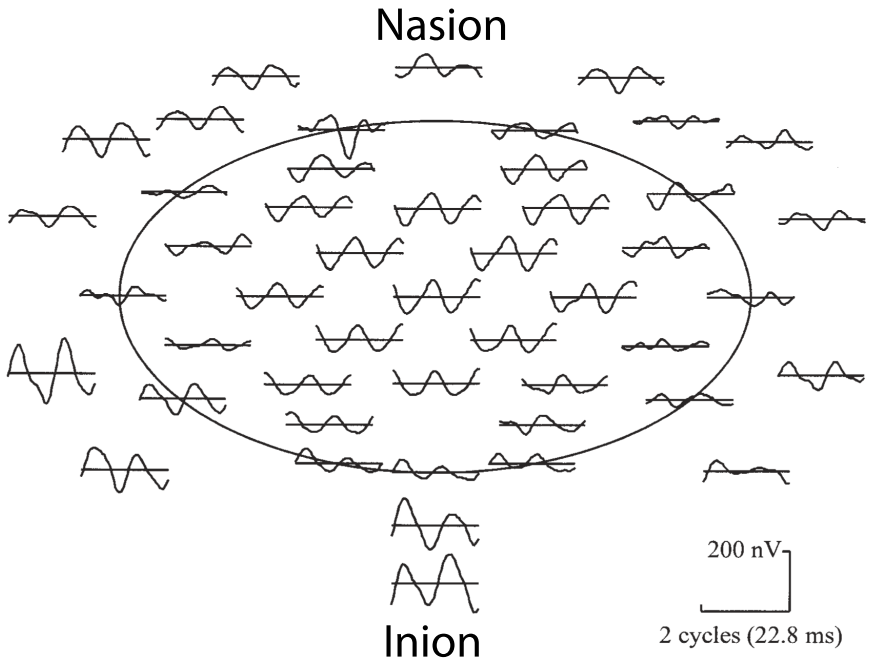


Figura 4.6: ASSR no domínio do tempo para uma estimulação AM com portadora de 1000 Hz e moduladora de 88 Hz apresentado a 70 dB HL no ouvido esquerdo. Os sinais foram coletados com a referência no Cz e recalculados em relação a média de todos os sinais (referência média). Figura retirada de Herdman *et al.* (2002).

Comparando os desempenho das abORDs, a abMSC apresentou o melhor desempenho, alcançando uma melhora percentual na taxa de detecção em 8,51% em relação à aMSC (N=3, melhor resultados obtido no Capítulo 3) e 25,56% em relação à MSC (canal FCz, melhor detector univariado). No entanto, a abMSC não apresentou diferença estatística em relação a abCSM na taxa de detecção (ambos os detectores apresentaram uma diferença em relação a abLFT).

A inclusão de todas as derivações bipolares nos conjuntos de sinais foi uma alternativa encontrada para contornar o problema do aumento na taxa de FP com o aumento da correlação apresentado pelas ORDs baseados na média. Outra alternativa, como discutido no Capítulo 3, seria utilizar a informação de correlação entre os sinais na estimativa do valor crítico. Contudo, para a aplicação prática dessa metodologia, seria necessário o conhecimento *a priori* das correlações entre os sinais, informação que não é necessária para as abORDs. Em contrapartida, para alguns níveis de correlação entre os sinais (ver Figura 4.3), as abORDs apresentaram uma taxa de FP inferior ao nível de significância do teste, indicando que, para esses casos, o valor crítico está superestimado, o que pode conduzir a perdas na sensibilidade do detector (*i.e.* aumento dos falsos negativos).

4.5 Conclusões

Neste capítulo, a média da ORD foi estendida para aplicação a todas as derivações bipolares de um conjunto de N canais. A abMSC e a abCSM apresentaram uma taxa de detecção superior aos detectores do Capítulo 3. Além disso, controlaram a taxa de FP com o aumento do número de canais. Considerando a ASSR na faixa de 80 Hz e referência na nuca, para obter o melhor desempenho da abORD, é necessário um número de canais maior que sete, e que a combinação de canais seja composta de maneira equilibrada por canais centrais/frontais (*e. g.* Fz, Cz e FCz) e por canais posicionados mais anteriores da cabeça (*e. g.* Oz, T6 e T5).

4.6 Trabalhos Futuros

•Analisar o desempenho dos demais detectores do Capítulo 3 ao utilizar o conjunto de todas as derivações bipolares.

•Estimar outras formas de combinações de sinais para manter a taxa de FP constante em função de r, aumentando assim a sensibilidade (com a redução da especificidade) para $0{,}2 < r < 0{,}9$.

Capítulo 5

Estratégia de Detecções Mínimas Consecutivas Usando Simulação de Monte Carlo

5.1 Considerações Iniciais

Conforme mencionado na Seção 2.4, a estratégia para testes sequenciais com o critério de parada baseado no NDC pode reduzir o tempo de detecção da ASSR, sem que haja uma perda significativa na sensibilidade da taxa de detecção em comparação à tradicional estratégia do teste único (Luts *et al.*, 2008; D'haenens *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2012). Entretanto, até o presente trabalho, nenhum método foi proposto na literatura para estimar automaticamente o NDC, *i.e.* o NDC mínimo para que no final da estratégia para testes sequenciais a taxa de FP não seja maior que o nível de significância α. Além disso, D'haenens *et al.* (2010) sugerem pesquisas futuras para avaliar os efeitos dos parâmetros utilizados na estratégia para testes sequencias, *e.g.* o tamanho do intervalo entre a aplicação dos testes (M_{STEP}) e o tempo mínimo de coleta para iniciar a aplicação da estratégia para testes sequencias (M_{MIN}).

Neste sentido, o presente capítulo tem como objetivo propor um novo método para estimar o NDC mínimo por meio de simulação de Monte Carlo. Além disso, avaliar o impacto dos parâmetros, M_{MIN} e M_{STEP}, no desempenho da detecção da ASSR. A estratégia para testes sequenciais baseados no NDC como critério de parada foi aplicado a um banco de dados de ASSR de 8 voluntários com audição normal (banco de dados coletado em Felix *et al.* (2018a)). As técnicas de ORD avaliadas nesse estudo foram a MSC e CSM com $\alpha = 1\%$ (o mesmo usado em Stürzebecher *et al.* (2005); Antunes *et al.* (2019)), embora o método possa ser facilmente aplicado a outras técnicas de detecção (ORD ou MORD) e a diferentes níveis de α, ou outras modalidades de respostas evocadas, *e.g.* fotoestimulação ou somatossensorial.

Este capítulo é organizado da seguinte forma: na Seção 5.2, é descrita a estratégia para testes sequencias com o critério de parada baseado no NDC, bem como o método proposto para encontrar automaticamente o NDC; na Seção 5.3, os resultados foram apresentados e concomitantemente discutidos; na Seção 5.4, é feita a conclusão; na Seção 5.5, as sugestões de futuros trabalhos são apresentadas.

5.2 Materiais e Métodos

5.2.1 Estratégia para Testes Sequenciais Baseada no Número de Detecções Consecutivas (NDC)

Considerando *a priori* os seguintes parâmetros da estratégia para testes sequenciais: M_{MIN} uma quantidade de janelas inicial, a partir da primeira janela; M_{STEP} uma quantidade de janelas de tamanho STEP[1], sendo que o primeiro M_{STEP} inicia após o M_{MIN}, e os próximos M_{STEP} iniciam-se após o término do M_{STEP} anterior, e o sinal termina quando a quantidade de janelas for igual a um valor máximo, M_{MAX}. Na Figura 5.1, em a) é mostrado uma situação de detecção com os parâmetros $\{M_{MIN} = 4,\ M_{STEP} = 2,\ M_{MAX} = 8\}$.

A estratégia para testes sequenciais (Luts *et al.*, 2008; D'haenens *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2012) consiste em aplicar o detector e o teste de rejeição de H_0, no instante que M_{MIN} janelas estão disponíveis para análise. Se o critério de parada não é satisfeito, um número de M_{STEP} janelas é coletado e concatenado às janelas já coletadas, e realiza-se novamente o teste de rejeição de H_0 do detector. Esse processo continua até que uma das condições de parada seja satisfeita. Existem duas condições de parada: uma para a presença de resposta e outra para a ausência de resposta. Quando o número de detecções consecutivas é igual à NDC, o exame é interrompido e a resposta é definida como presente. Quando não é mais possível alcançar o NDC, considerando o limite imposto pelo número máximo de janelas, M_{MAX}, o exame é interrompido e a resposta é definida como ausente. Na Figura 5.1, é mostrado em b) um exemplo onde a condição de parada NDC igual a 2 é satisfeita, sendo a resposta definida como presente e o exame interrompido antes do M_{MAX}. Em c) quando o M_{MAX} é satisfeito, como o NDC não foi alcançado, a resposta é definida como ausente e, em d), um exemplo de quando não é mais possível satisfazer o critério de NDC, assim o exame é interrompido antes do M_{MAX} e definida como ausente.

É Importante observar que a aplicação dos múltiplos testes estatísticos do detector ocasiona o aumento da taxa de FP em relação à aplicação de uma única vez do teste (Luts *et al.*, 2008; D'haenens *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2012). Assim, o valor de NDC deve ser escolhido para que a taxa de FP no final da estratégia não seja superior ao nível de significância α. Nesse sentido, simulações de Monte Carlo foram utilizadas para encontrar o NDC mínimo, em função dos conjuntos de parâmetros M_{MIN}, M_{STEP} e M_{MAX}.

[1] Os termos janelas e STEP adotados no presente trabalho são equivalente aos termos *epochs* e *sweeps*, respectivamente, utilizados em Luts *et al.* (2008); D'haenens *et al.* (2010); Wilding *et al.* (2012).

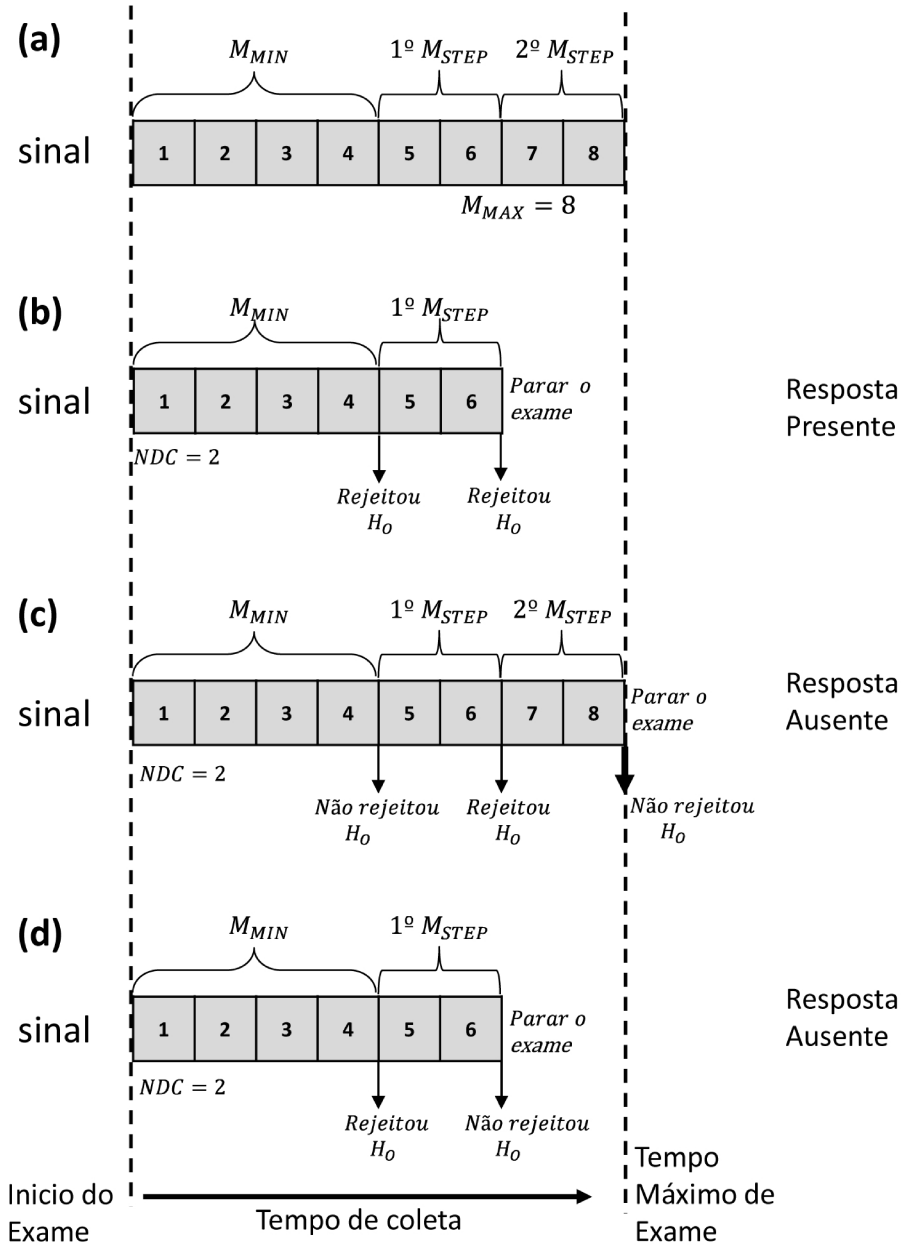


Figura 5.1: Exemplo da estratégia para testes sequenciais baseada no número de detecções consecutivas (NDC). Em a) é mostrado um sinal com os parâmetros $\{M_{MIN} = 4, M_{STEP} = 2, M_{MAX} = 8\}$. Em b) é mostrado um exemplo em que a condição de parada NDC igual a 2 é satisfeita, o exame é interrompido antes do M_{MAX} e a resposta é definida como presente. Em c), é mostrada um exemplo em que o exame atingiu o critério de M_{MAX}, como o NDC não foi satisfeito a resposta é definida como ausente. Em d), um exemplo no qual não é mais possível atingir o NDC para o M_{MAX}, assim o exame é interrompido e a reposta é definida como ausente.

5.2.2 Obtenção do Número de Detecções Consecutivas (NDC) Mínimo Usando Simulação de Monte Carlo

Inicialmente, considerando *a priori* um conjunto específico de parâmetros M_{MIN}, M_{STEP} e M_{MAX}, a taxa de FP foi estimada em função do NDC para os detectores MSC e CSM. Para isso, a estratégia para testes sequenciais foi aplicada a 1 milhão de sinais sintéticos com distribuição normal (distribuição gaussiana com média zero, variância unitária e independentes) e, em seguida, a taxa de FP foi calcula pela expressão:

$$FP = \frac{NFP(M_{MIN},M_{STEP},M_{MAX},NDC)}{1.000.000}, \tag{5.1}$$

onde NFP é o número de FP e o NDC variou entre o intervalo 1 a NT_{MAX}. NT_{MAX} é o número máximo possível de testes, calculado pela expressão $(M_{MAX} - M_{MIN})/M_{STEP} + 1$. Finalmente, o valor ótimo de NDC foi estimado tomando-se o valor da abscissa correspondente à interseção da curva da taxa de FP em função do NDC e o nível de significância α, e arredondando esse valor para o inteiro maior mais próximo. Na Figura 5.2, é mostrado um exemplo da obtenção do NDC mínimo para a MSC com o conjunto de parâmetros: $M_{MIN} = 10$, $M_{STEP} = 1$ e $M_{MAX} = 75$. No exemplo, o valor do NDC mínimo é arredondado para 15, sendo que, ao fazer isso, a taxa de FP do protocolo de detecção fica abaixo do nível de significância (linha pontilhada). Nesse estudo, foi utilizado um $\alpha = 1\%$. O valor de NDC foi obtido para os detectores MSC e CSM em função do conjunto de parâmetros M_{MIN}, M_{STEP} e M_{MAX} (conforme descritos na Seção 5.2.4).

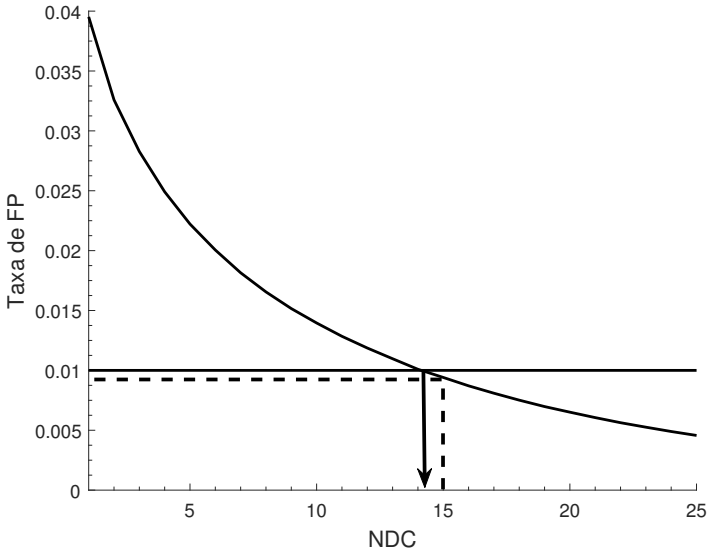


Figura 5.2: Exemplo da obtenção do NDC mínimo para a MSC usando simulação de Monte Carlo. A Figura mostra a taxa de Falso Positivo (FP) em função do NDC para uma estratégia para a MSC com o conjunto de parâmetros: $M_{MIN} = 10$, $M_{STEP} = 1$ e $M_{MAX} = 75$. A linha horizontal é o nível de significância α igual a 1%, e a seta indica o NDC da interseção entre as duas curvas. Nesse caso, para que a taxa de FP seja controlada, o NDC é arredondado para o maior valor inteiro, 15. A linha horizontal pontilhada corresponde à taxa de FP para a simulação de Monte Carlo, na condição de NDC igual a 15.

5.2.3 Aplicação aos Sinais de EEG

Com o objetivo de avaliar o desempenho da estratégia para testes sequenciais, esta foi aplicada a um banco de sinais de EEG[2] (Felix *et al.*, 2018a). No registro dos sinais de EEG utilizou-se o Fz como eletrodo ativo, Oz como referência e o Fpz como terra. Nesse estudo, participaram oito voluntários com audição normal (limiar $\leq$ 20 dB HL nas frequências 500, 1000, 2000 e 4000 Hz), com idades entre 20 a 43 anos (média de 26,4 anos e desvio padrão de 7,8 anos, 2 mulheres e 6 homens). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CEP/UFV No. 2.105.334).

Os sinais foram coletados numa cabine acusticamente isolada no NIAS-UFV, sendo utilizado um amplificador de sinais biológicos (Brainnet BNT-36, Brasil), com os filtros passa-baixa e passa-alta ajustados em 0,1 e 70 Hz, respectivamente, filtro *notch* em 60 Hz e frequência de amostragem de 600 Hz.

As coletas dos sinais para cada voluntário foram realizadas em 12 sessões de estimulação com duração de 2 minutos e 8 segundos (2,13 minutos) por sessão. Durante as sessões, foram apresentados por meio de fone de inserção 5A (Aearo Technologies, Indianapolis, IN, USA) tons AM binaurais (tons AM podem ser obtidos pela equação 3.16, fazendo

[2]Os voluntários do banco de dados em Felix *et al.* (2018a) (utilizado no Capítulo 5) são diferentes dos voluntários que participaram da coleta descrita na Secção 3.2.5 (dados utilizados nos Capítulos 3 e 4).

$I = 1$), com profundidade de modulação 100% e intensidade sonora de 70, 50 e 30 dB SPL. As frequências moduladoras foram 35,24 Hz, para o ouvido esquerdo, e 37,01 Hz, para o ouvido direto, para 4 diferentes frequências da portadora (500, 1000, 2000, 4000 Hz) utilizados em diferentes sessões (4 portadoras $\times$ 3 intensidade = 12 sessões). Como as ASSRs com modulação em 40 Hz são atenuadas pelo estado de vigília, os voluntários foram instruídos a manter os olhos fechados, porém a não dormirem durante a coleta (Korczak, Peggy *et al.*, 2012). Após cada coleta, os sinais de EEG foram divididos em janelas de 1024 pontos (aproximadamente 1,7 segundos), resultando em 75 janelas (2,13 minutos) e armazenados em disco para análise *offline*. Por meio desse banco de sinais de EEG, é possível avaliar ao todo 192 detecções possíveis (8 voluntários $\times$ 2 frequências de modulação $\times$ 12 sessões = 192).

5.2.4 Medidas de Desempenho

Com objetivo de avaliar o desempenho da estratégia para testes sequenciais em função dos parâmetros (M_{MIN}, M_{STEP} e M_{MAX}), a estratégia foi aplicada a todos os possíveis conjuntos de parâmetros, considerando $M_{MAX} = 75$. Assim, o M_{MIN} e M_{STEP} foram obtidos pela equação:

$$M_{MIN} + M_{STEP} \cdot (NT_{MAX} - 1) = 75, \tag{5.2}$$

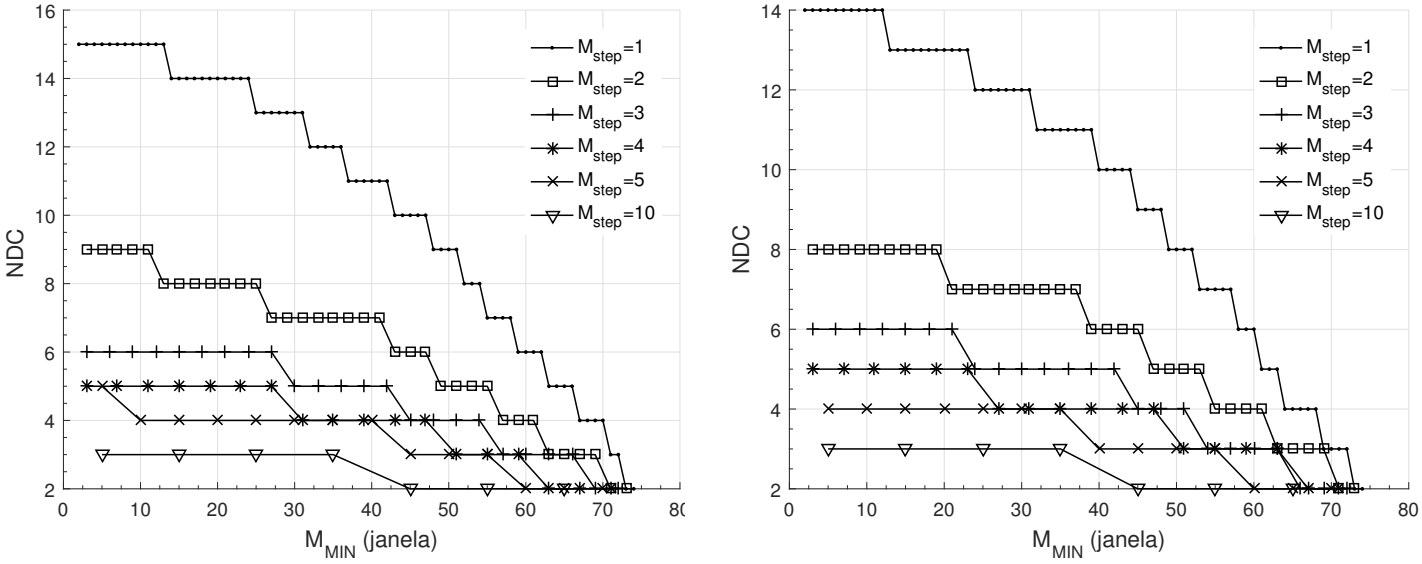
onde $2 \leq M_{MIN} \leq 75$, $1 \leq M_{STEP} \leq 73$ e NT_{MAX} indica qualquer inteiro entre 1 e 74. Isto totaliza 328 diferentes conjuntos de parâmetros. O M_{MAX} foi mantido constante para que a máxima duração de todos os protocolos analisados seja igual a 2,13 minutos (duração para 75 janelas). Além disso, para avaliar o desempenho da estratégia, foi aplicado o teste único da ORD (MSC e CSM) para M igual a 75 janelas.

A taxa de FP, taxa de detecção e o tempo de exame médio foram estimados para todos os 328 conjuntos de parâmetros. A taxa de FP foi calculada como a razão entre o número de detecções em 42 frequências entre 23 Hz e 48 Hz, para as quais não são esperadas respostas (foram excluídas as frequências de modulação) e o número total de frequências analisadas (8 voluntários $\times$ 42 frequências $\times$ 12 sessões = 4032). A taxa de detecção é a razão entre o número de detecções nas frequências de modulação e o número total de detecções possíveis (192). O tempo de exame médio é a média do tempo em cada sessão para que o critério de parada seja satisfeito.

O Teste de McNemar (Siegel e Castellan, 1988) e o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon foram usados para comparar (nível de confiança de 95%) a taxa de detecção e o tempo de exame, respectivamente, entre os resultados dos diferentes conjuntos de parâmetros.

5.3 Resultados e Discussões

Na Figura 5.3, são mostrados os valores do NDC mínimo em função de M_{MIN}, M_{STEP} para $\alpha = 1\%$ e $M_{MAX} = 75$ janelas. Os NDCs foram estimados de acordo com o descrito na Seção 5.2.2. Os NDCs para a MSC e a CSM não são idênticos, indicando, assim, que os NDCs precisam ser recalculados para outras técnicas de detecção. Adicionalmente, o valor do NDC aumenta com a redução do M_{MIN} ou M_{STEP}, *i.e.* o número de NDC aumenta com o aumento do número máximo de testes (NT_{MAX}).

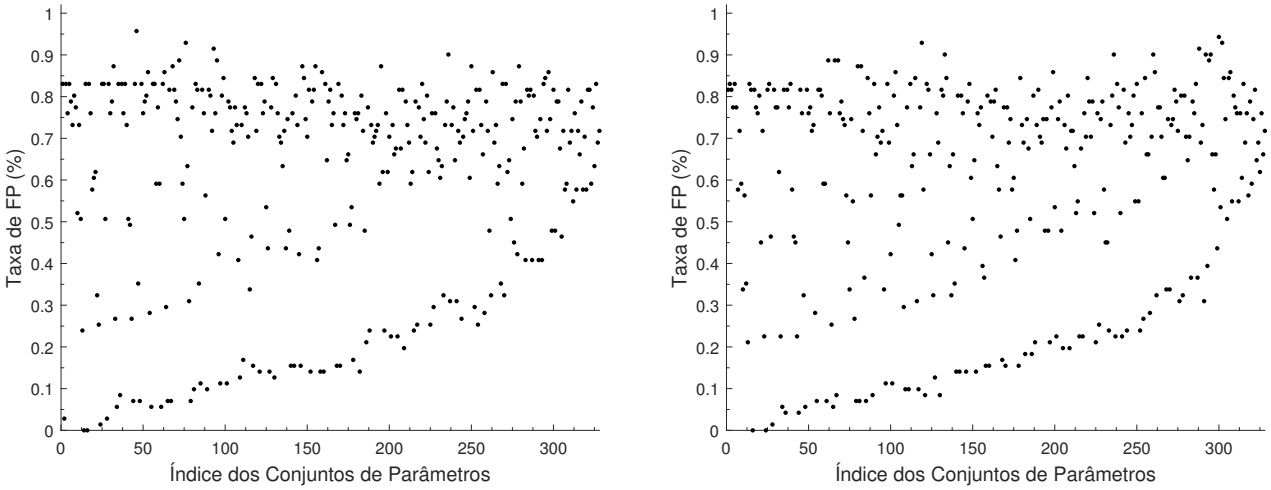


(a) MSC (b) CSM

Figura 5.3: Número de detecções consecutivas (NDC) em função do número mínimo de janelas (M_{MIN}) e intervalo das janelas (M_{STEP}) para (a) MSC and (b) CSM, nível de significância de $\alpha = 1\%$ e número máximo de janelas (M_{MAX}) igual a 75.

A estratégia para testes sequenciais foi aplicada ao banco de sinais de EEG para todos os 328 conjuntos de parâmetros e técnicas de ORD (MSC e CSM, ambos $\alpha = 1\%$). As taxas de FP são mostradas na Figura 5.4. Todas as taxas de FP foram iguais ou menores que o nível de significância de $\alpha = 1\%$ com a utilização do NDC mínimo. Esses valores de FP menores que o nível de significância de $\alpha = 1\%$ se deve ao fato de que o NDC na sua estimação é arredondado para o valor inteiro maior mais próximo. Na Figura 5.5 são mostrados os valores da taxa de FP para cada conjunto de parâmetros obtido pela simulação de Monte Carlo e as suas respectivas taxas de FP obtidas pelos sinais de EEG após o arredondamento do NDC. O coeficiente de correlação entre as duas taxas de FP foi de 0,983 e 0,982 para MSC e CSM (ambos, $p \leq 0{,}001$), respectivamente. Em análise adicional (Figura 5.6), incrementou-se ("NDC+1") e decrementou-se ("NDC-1") uma unidade ao valor NDC mínimo, e aplicou-se novamente a estratégia para testes

sequenciais. Na Figura, é mostrado o *boxplot* da taxa de FP em função dos NDCs. Ao utilizar um valor menor do NDC, as taxas de FP ficaram superiores ao nível de significância $\alpha = 1\%$, o que confirma que os valores NDCs encontrados pelo método proposto nesse trabalho são os menores valores que asseguram uma taxa de FP menor ou igual ao nível de significância. É importante observar que os valores dos NDCs superiores ao NDC ótimo também controlam a taxa de FP, contudo valores maiores conduzem a um teste mais conservador (Luts *et al.*, 2008; D'haenens *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2012).

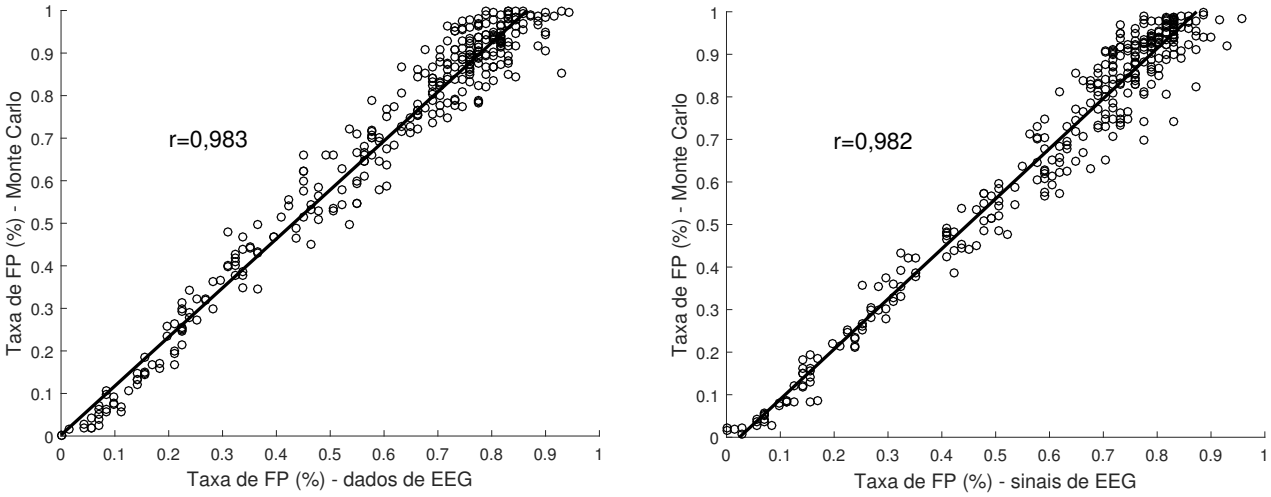


(a) MSC (b) CSM

Figura 5.4: Taxa de Falso Positivo (FP) dos sinais de EEG obtida pela aplicação do protocolo de detecção aos 328 conjuntos de parâmetros para (a) MSC e (b) CSM. $M_{MAX} = 75$ e $\alpha = 1\%$.

Na Figura 5.7, são mostradas as taxas de detecção e os tempos de exame médio para todos os conjuntos de parâmetros e técnicas de ORD. Como esperado, os tempos de exame foram inferiores ao do teste único e às taxas de detecção na maioria dos casos foram inferiores em relação a taxa de detecção do teste único. Esses resultados indicam uma troca entre o tempo de exame médio e a taxa de detecção para os diferentes conjuntos de parâmetros (Picton *et al.*, 2005; D'haenens *et al.*, 2010).

Considerando todos os 328 conjuntos de parâmetros analisados, a média do tempo de exame foi de 1,58 minutos para MSC e 1,60 minutos para CSM, com uma média na taxa de detecção de 74,14% para MSC e 68,38% para CSM. Para comparações, o teste único apresentou uma taxa de detecção de 84,38% para MSC e 77,08% para CSM. Alguns conjuntos de parâmetros obtiveram um maior tempo de exame, com uma grande queda na taxa de detecção (canto superior esquerdo da Figura 5.7). Por outro lado, os conjuntos de parâmetros ao longo da borda (marcado na Figura 5.7 em linha sólida), que liga os conjuntos com os menores tempos de exame (inferior esquerda) e as maiores taxas



(a) MSC (b) CSM

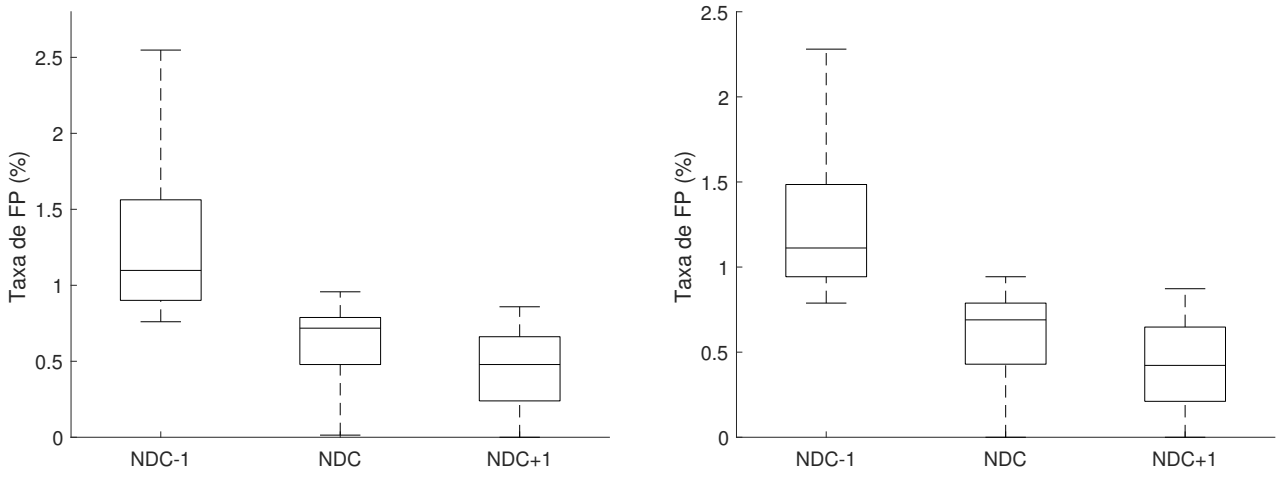
Figura 5.5: Correlação entre a taxa de Falso Positivo (FP) obtida pela simulação de Monte Carlo após o arredondamento do NDC e sua respectiva taxa de FP obtida pelos sinais de EEG para (a) MSC e (b) CSM. O círculo ("o") indica o valor obtido para cada conjunto de parâmetros (total de 328). A linha contínua corresponde à reta de regressão linear, e à esquerda do gráfico, é mostrado o coeficiente de correlação.

de detecção (superior direita), podem ser considerados ótimos [3]; para todos os outros pontos, há uma taxa de detecção mais baixa para o mesmo tempo de exame ou um maior tempo de exame para a mesma taxa de detecção.

Os menores tempos de exame foram obtidos pelos conjuntos de parâmetros $\{M_{MIN} = 2,\ M_{STEP} = 1,\ M_{MAX} = 75\}$ para a MSC e $\{M_{MIN} = 13,\ M_{STEP} = 1,\ M_{MAX} = 18\}$ para a CSM, os quais reduziram o tempo de exame percentualmente em 38,9% e 35,7%, respectivamente, em relação ao teste único (ambos $p \leq 0{,}001$). No entanto, isso foi acompanhado por uma redução percentual de 5,57% ($p = 0{,}02$) e 1,98% ($p = 0{,}42$) na taxa de detecção da MSC e CSM, respectivamente, em relação ao teste único. Nesse caso, a taxa de detecção da MSC, houve uma diferença significativa em relação ao teste único. Assim, em análise adicional, o conjunto de parâmetros $\{M_{MIN} = 15,\ M_{STEP} = 1,\ M_{MAX} = 75\}$ para MSC apresentou o menor tempo de exame (tempo de exame de 1,31 minutos - redução de 38,8%), sem que houvesse diferença estatística na taxa de detecção em relação ao teste único (taxa de detecção de 80,73%, $p = 0{,}057$).

Em alguns conjuntos de parâmetros (4 para a MSC e 29 para a CSM, do total de 328), a taxa de detecção foi superior à obtida pelo teste único, contudo a diferença entre as taxas não foi estatisticamente significativa. A maior sensibilidade dos testes sequenciais em relação ao teste único não é esperada, dado que a sensibilidade diminui para um tamanho reduzido de janelas (Bauer e Kohne, 1994; Chesnaye *et al.*, 2019). No entanto

[3]Em otimização multiobjetiva, essa borda é conhecida como Fronteira de Pareto.

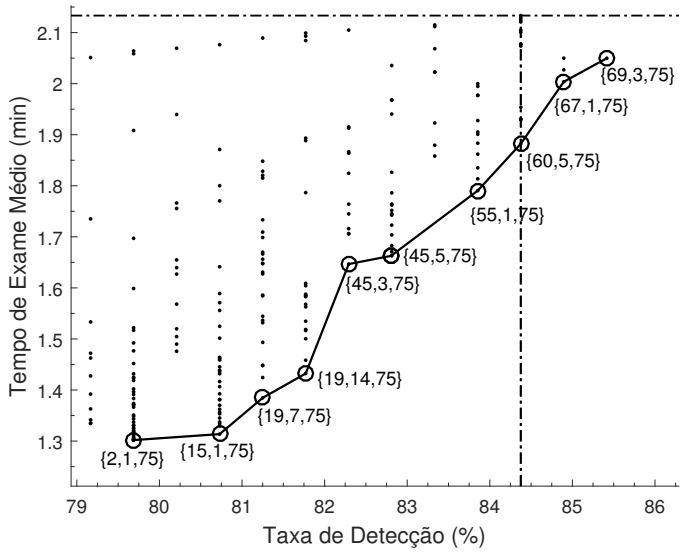


(a) MSC (b) CSM

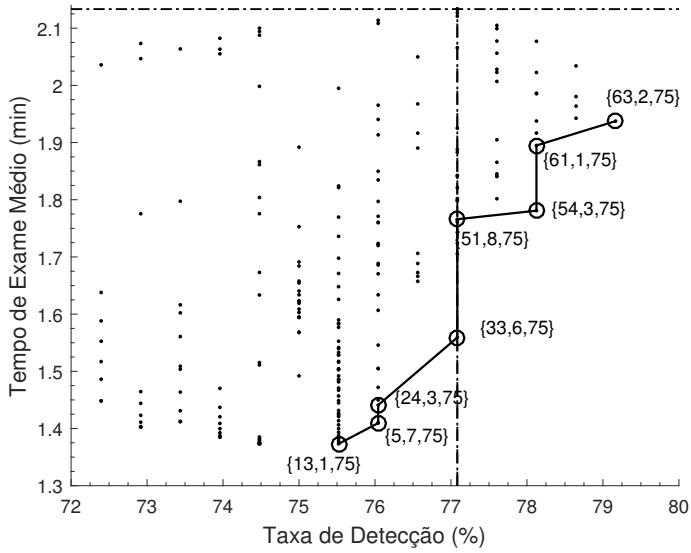
Figura 5.6: *Boxplot* das taxas de Falso Positivo (FP) para (a) MSC e (b) CSM em função do NDC para nível de significância de $\alpha = 1\%$. O NDC corresponde ao valor de NDC mínimo estimado (conforme a Seção 5.2.2), $NDC - 1$ indica que foi subtraído uma unidade ao valor do NDC mínimo e, $NDC + 1$ foi adicionado uma unidade. No *Boxplot*, o traço no meio é a mediana, as bordas da caixa são os percentis para 25% e 75%, e os traços extremos indicam os máximos e mínimos.

devido a alguma não estacionariedade do ruído ou variação no tempo da ASSR, a SNR pode variar em função do tempo, permitindo assim que os testes sequenciais detectem respostas que não foram detectadas pelo teste único. Isso pode ocorrer, como no exemplo da Figura 5.8, em que a SNR reduziu no final da coleta, afetando a detecção da resposta pelo teste único. Contudo a estratégia para testes sequenciais detecta a resposta antes do final da coleta.

Uma limitação do estudo é o pequeno conjunto de dados que não permite recomendações claras para a escolha ótima dos parâmetros: M_{MIN}, M_{STEP} e M_{MAX}. Embora os resultados do presente estudo mostrem algumas tendências (*e.g.*, um maior M_{MIN} aumenta a taxa de detecção ao custo do tempo de exame), não é possível indicar algum valor ótimo. Essa otimização dos conjuntos de parâmetros deve ser realizada em trabalhos futuros com um conjunto de dados maior.



(a) MSC



(b) CSM

Figura 5.7: A taxa de detecção e o tempo médio de exame para os 328 conjuntos de parâmetros para (a) MSC e (b) CSM. A linha vertical e horizontal com a linha pontilhada representa a taxa de detecção e o tempo de exame para o "teste único"da técnica de ORD (MSC ou CSM). A linha sólida e os círculos ("o") indicam os conjuntos que obtiveram o menor tempo de exame para uma determinada taxa de detecção, sendo os seus respectivos conjuntos de parâmetros mostrados no formato $\{M_{MIN}, M_{STEP}, M_{MAX}\}$. Em todos os casos $M_{MAX} = 75$ e $\alpha = 1\%$.

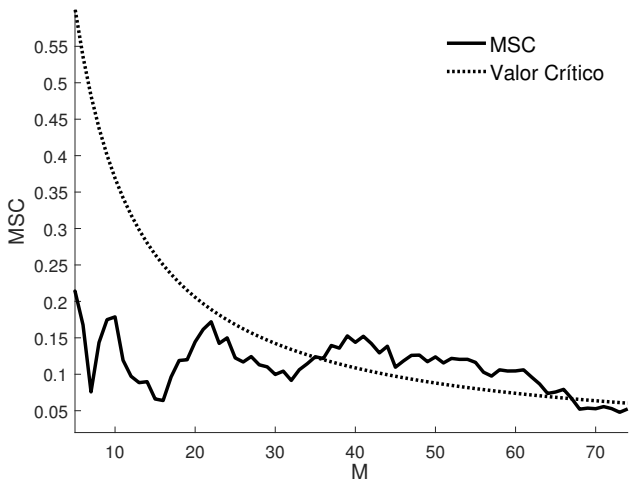


Figura 5.8: Valor da MSC em função do número de janelas (M) (linha sólida). O valor crítico é indicado pela linha pontilhada. Nesse exemplo, a estratégia para testes sequenciais detectou a resposta entre as janelas 35 a 65. Contudo a resposta não foi detectada pelo teste único em $M = 75$.

5.4 Conclusão

Nesse capítulo foi proposto um novo método para estimar o NDC por meio de simulação de Monte Carlo para a estratégia para testes sequenciais, utilizando o NDC como critério de parada.

Os resultados mostraram que o NDC mínimo estimado controla a taxa de FP para valores menores que o nível de significância α e reduz o tempo de exame em comparação ao teste único. No entanto, isso ocorre à custa de uma provável perda da sensibilidade, que geralmente reduz para os testes sequenciais em comparação ao teste único.

Embora o presente trabalho tenha focado no uso da MSC e CSM como técnica de ORD, o método proposto pode ser aplicado a outras técnicas de ORD ou MORD, bem como outras formas de respostas evocadas. Os resultados atuais demonstram o potencial da estratégia para testes sequenciais em reduzir o tempo de exame em aplicações clínicas ou em pesquisas.

5.5 Trabalhos Futuros

- Devido ao arredondamento do NDC, a taxa de FP no final da estratégia é na maioria das vezes inferior ao nível de significância desejado, fato que impactou o desempenho da estratégia para alguns conjuntos de parâmetros (os que apresentaram taxa de FP mais conservadoras, consequentemente menores taxas de detecção). Uma possível solução para esse problema é: após encontrar o NDC mínimo, ajustar o nível de significância utilizado no cálculo do valor crítico, para que a taxa de FP na simulação

de Monte Carlo fique igual ao nível de significância do teste (*i.e.* na Figura 5.2 as linhas horizontais devem ser idênticas).

- Avaliar o desempenho do protocolo do critério de detecção baseado no número de detecção, *i.e.* sem a necessidade de que as detecções sejam consecutivas.
- Avaliar a influência do M_{MAX} no desempenho da estratégia para testes sequenciais.
- Comparar o desempenho da estratégia com o critério de parada baseado no NDC mínimo com critérios propostos em Antunes *et al.* (2019) e Chesnaye *et al.* (2019).

Capítulo 6

Audiometria Automática Usando ASSR

6.1 Considerações Iniciais

Nos capítulos anteriores, as técnicas de MORD mostraram uma melhora na taxa de detecção e a estratégia para testes sequenciais uma redução no tempo de exame em relação às técnicas tradicionais. Como continuação direta do estudo dessas técnicas, essas foram aplicadas em conjunto com uma estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico por meio do ajuste automático da intensidade sonora, com o objetivo de realizar automaticamente a audiometria eletrofisiológica usando ASSR.

Neste capítulo, a audiometria automática usando ASSR foi realiza em 18 voluntários adultos com audição normal durante estimulação múltipla (quatro frequências em cada ouvido) com moduladoras na faixa de 80 Hz. Os resultados foram comparados com os limiares obtidos pela audiometria tonal por via aérea. Além disso, foram analisados os efeitos das estratégias utilizadas no desempenho do exame.

Este capítulo é organizado da seguinte forma: na Seção 6.2, são descritos a audiometria automática e a estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico proposto nesse trabalho. Além disso, também são descritos os protocolos experimentais para coleta dos sinais e as medidas utilizadas para análise de desempenho da audiometria automática. Os resultados são apresentados na Seção 6.3 e discutidos na Seção 6.4. A conclusão é realizada na Seção 6.5 e trabalhos futuros apresentados na Seção 6.6.

6.2 Materiais e Métodos

6.2.1 Audiometria Automática Usando ASSR

Na Figura 6.1, é mostrado o fluxograma expandido para a audiometria automática usando a ASSR para o caso de apenas uma frequência de estimulação. Em resumo, um estímulo sonoro com uma intensidade inicial é apresentado ao voluntário. Concomitantemente, é realizada a aquisição dos sinais de EEG. Após a coleta de uma janela de sinal, é aplicado um pré-processamento à janela, e essa é concatenada com os sinais já coletados durante a estimulação de mesma intensidade. Em seguida, o detector é atualizado e verificado se o critério de parada da estratégia para testes sequenciais é satisfeito (de presença

ou ausência de resposta). Uma vez satisfeito, a estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico verifica se o limiar auditivo foi encontrado; caso negativo, a intensidade do estímulo é atualizada (aumentada ou reduzida) e realizada novamente a estratégia para testes sequenciais (*i.e.* inicia uma nova sessão de estimulação). Este processo continua até que o limiar eletrofisiológico seja obtido.

Para o caso de estimulação múltipla, esse processo é aplicado de maneira independente para cada moduladora, e o término do exame ocorre quando o limiar eletrofisiológico de todas as moduladoras é obtido. A estratégia para a pesquisa do limiar eletrofisiológico usando ASSR é descrita na Seção 6.2.2, e os parâmetros utilizados na audiometria automática são descritos na Seção 6.2.3.

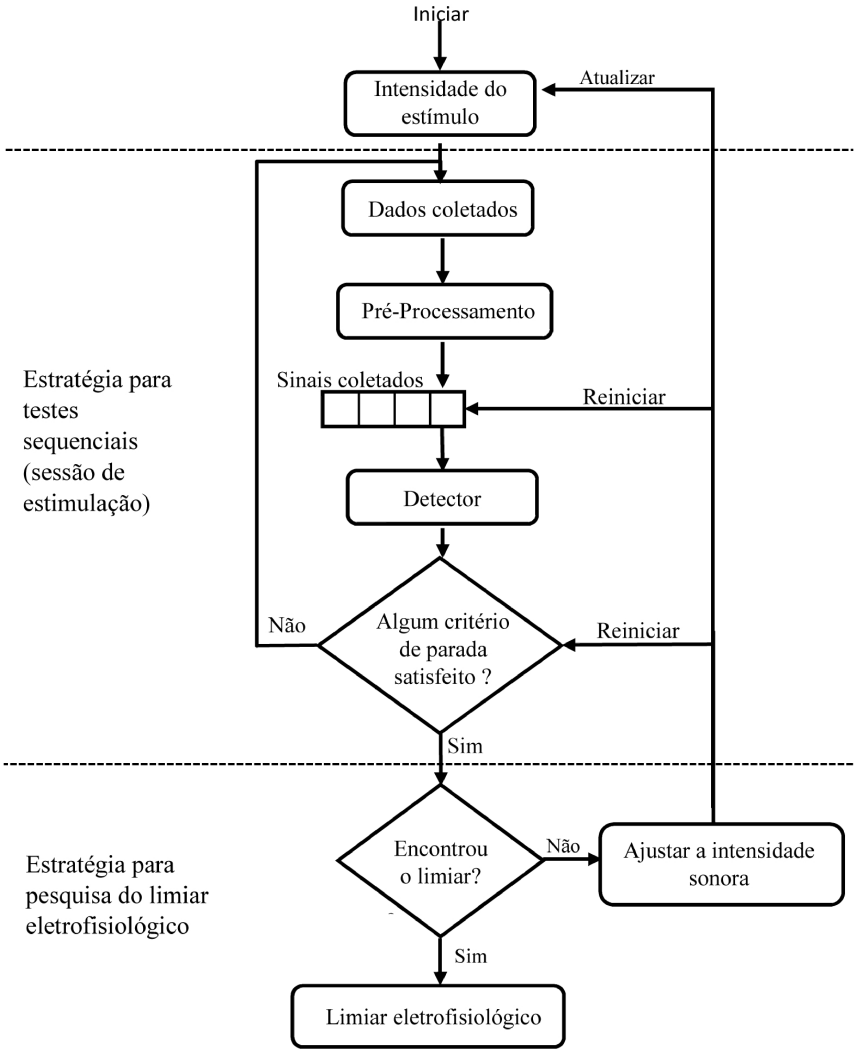


Figura 6.1: Fluxograma expandido da estratégia para audiometria objetiva e automática para o caso de apenas uma frequência.

6.2.2 Estratégia para a Pesquisa do Limiar Eletrofisiológico Usando ASSR

A estratégia para a pesquisa do limiar eletrofisiológico proposta nesse trabalho tem como base o 10 dB descendente e 5 dB ascendente, iniciando a estratégia na intensidade de 50 dB SPL (Lins *et al.*, 1996) e considerando a intensidade mínima de estimulação de 5 dB SPL. Caso a intensidade inicial não seja detectada, essa é incrementada em passos de 10 dB, até que seja alcançado um limite máximo de 70 dB SPL (Lins *et al.*, 1996), ou caso a resposta seja detectada, a intensidade é decrementada em 5 dB.

Baseado em trabalhos anteriores (D'haenens *et al.*, 2010; Seidel *et al.*, 2015; Sininger *et al.*, 2018) e por experimentos preliminares realizados no NIAS-UFV, as seguintes etapas foram incluídas na estratégia com objetivo de otimizar a pesquisa do limiar eletrofisiológico, reduzindo o tempo de exame:

• **Salto**: Quando a presença de resposta para a intensidade inicial é obtida em um tempo máximo de 2 minutos, a intensidade é decrementada em um passo de 20 dB (estratégia similar foi reportada em Sininger *et al.* (2018)). No caso deste trabalho, a intensidade passa de 50 dB SPL para 30 dB SPL. Após o salto, caso a resposta não seja detectada, a intensidade é incrementada em 10 dB (*i.e.* a intensidade vai para 40 dB SPL), realizando assim o teste na intensidade que foi pulada. O valor do tempo máximo para o salto foi obtido em uma análise preliminar, considerando o tempo em que o detector aMSC($N = 11$) obteve uma taxa de detecção superior a 50% no banco de sinais de 50 dB SPL do Capítulo 3.

• **Continuar**: Caso a resposta seja definida ausente na intensidade inicial (50 dB SPL), a duração da sessão é expandida para $2 \cdot M_{MAX}$. Neste trabalho o M_{MAX} foi igual a 5 minutos (300 janelas) para 50 dB SPL (mais detalhes da duração na Tabela 6.1).

• **Passos menores a partir de 20 dB SPL**: A intensidade foi decrementada em passos de 5 dB para intensidades inferiores a 20 dB SPL. A estimulação encerra, caso a resposta seja definida como ausente ou até alcançar o valor mínimo pré-definido (5 dB SPL).

Na Figura 6.2 é mostrado a fluxograma das intensidades sonoras utilizadas na estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico. A estratégia é interrompida quando o menor passo for igual a 5 dB (blocos que estão preenchidos) e o limiar eletrofisiológico é definido como a menor intensidade para a qual a ASSR foi detectada (Mühler *et al.*, 2012). Assim, os valores possíveis para o limiar são todo os múltiplos de 5 no intervalo entre 5 a 70 dB SPL.

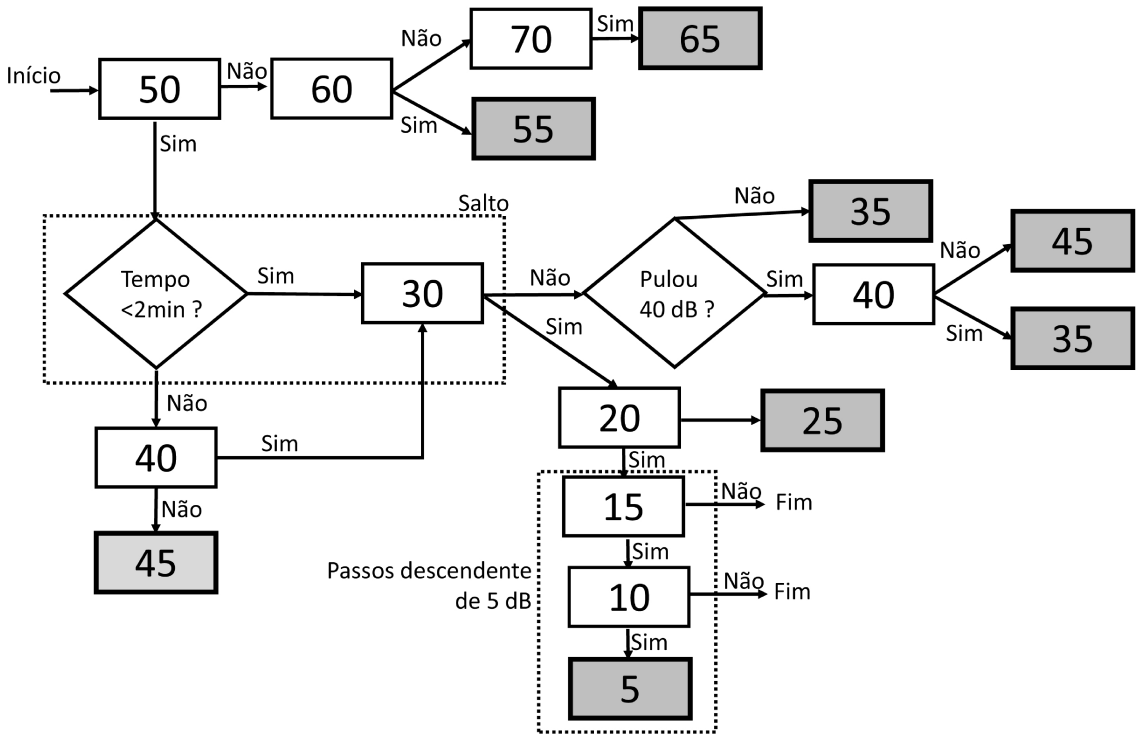


Figura 6.2: Fluxograma das intensidades sonoras na estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico. Os termos "sim"e "não"indicam a definição de presença ou ausência de resposta, respectivamente, durante a sessão de estimulação. Os blocos terminais (preenchidos) indicam o término da estratégia independente da detecção de resposta. Além disso, a estratégia também termina quando a resposta é definida ausente em 15 e 10 dB SPL. O limiar eletrofisiológico é definido como a menor intensidade a qual a ASSR foi detectada (Mühler *et al.*, 2012).

6.2.3 Protocolo Experimental

Participaram da pesquisa 18 voluntários adultos (4 mulheres e 14 homens) com idades entre 18 e 32 anos (média de 24 anos e desvio padrão de 4 anos). O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética local (CEP/UFV No. 2.105.334). O experimento foi realizado numa cabine acusticamente isolada localizada no NIAS-UFV, e se constituiu na realização da audiometria tonal por via aérea e a audiometria automática usando ASSR. Para comparar os dois métodos, os estímulos sonoros em ambas as audiometrias foram apresentados por meio de um fone de inserção 5A (Aearo Technologies, Indianapolis, IN, USA), sendo as intensidades calibradas de acordo com a Seção 3.2.5.

A audiometria tonal por via aérea ("padrão ouro" para a estimação dos limiares auditivos em adultos (Luiz e de Azevedo, 2014)) para cada voluntário foi realizada nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz para os dois ouvidos. Para isso, foi utilizado um programa implementado no Matlab R2016 que reconhece a resposta do paciente, sinalizada pelo aperto de um botão e gera o estímulo de acordo com a presença ou ausência

de resposta. As intensidades foram atualizadas pelo protocolo Hughson-Westlake, com decremento de 10 dB a cada resposta positiva e incremento de 5 dB a cada resposta negativa até obtenção do limiar auditivo, e não foi imposto nenhum limite mínimo ou máximo para a intensidade sonora (esse *software* foi validado nos trabalhos (Silva *et al.*, 2018; Antunes, 2018)).

Todos os voluntários foram enquadrados no critério de audição normal, sendo encaminhados para a audiometria automática usando ASSR. Durante a coleta, os voluntários permaneceram deitados em um colchão e foram instruídos a manter os olhos fechados e a relaxar ou dormir. Baseado nos resultados dos Capítulos 3 a 5 reproduzidos novamente, a seguir, são descritos os parâmetros (configurações) utilizados na audiometria automática usando ASSR:

• **Estimulação**: Estimulação múltipla AM2 com quatro frequências por ouvido. As frequências das portadoras para ambas os ouvidos foram as mesmas: 500, 1000, 2000, 4000 Hz, modulados, respectivamente, nas frequências 81, 85, 85, 89 e 93 Hz para o ouvido direito e 83, 87, 91 e 95 para o ouvido esquerdo (valores iguais à Seção 3.2.5). A intensidade de cada frequência foi ajustada de forma independente ao longo do exame de acordo com a estratégia descrita em 6.2.2.

• **Coleta dos sinais**: Na aquisição dos sinais de EEG utilizou-se o NIASv1 (Apêndice A) com as mesmas configurações da Seção 3.2.5. Foram utilizados filtros *Butterworth* analógicos passa-alta e passa-baixa para cada canal com frequência de corte de 0,5 e 300 Hz, respectivamente e, frequência de amostragem por canal de 1000 Hz. Definiu-se a duração de cada janela sendo um segundo de coleta.

• **Pré-processamento**: O critério de remoção de artefato foi aplicado à medida que as janelas eram coletadas. As janelas de todos os canais eram descartadas se a amplitude de pelo menos um dos canais excedesse o limiar de 200 μV. Uma vez descartada a janela, aguardava-se a aquisição de uma nova janela de cada canal. Caso a janela não fosse rejeitada, filtros *Butterworth* digitais passa-banda de oitava ordem com frequência de corte de 1 Hz acima e abaixo da frequência de modulação foram aplicados ao sinal (conforme descrito na Seção 3.2.5).

• **Detector multivariado**: O detector abMSC foi aplicado ao melhor conjunto de canais obtido no Capítulo 4 ($N = 11$, ver Tabela 4.1) e utilizou os valores críticos estimados como descrito na Seção 4.2.2 para $\alpha = 5\%$.

• **Estratégia para testes sequenciais**: Utilizou-se a estratégia para testes sequenciais baseada no critério de parada do NDC mínimo (Capítulo 5). Para otimização dos parâmetros, aplicou-se a estratégia ao banco de dados com estimulação 50 dB SPL descrito no Capítulo 3 (ASSR com estimulação múltipla na faixa de 80 Hz) e obteve-se $M_{MIN} = 10$ e $M_{STEP} = 1$ como o conjunto de parâmetros que alcançou o menor tempo, sem apresentar diferença estatisticamente significativa em relação à taxa de detecção obtida pelo teste único. Em relação ao M_{MAX}, foi utilizada uma estratégia similar à reportada em D'haenens *et al.* (2010), na qual a duração da sessão varia em função da intensidade utilizada. Na Tabela 6.1, é mostrado o M_{MAX} utilizado neste trabalho em função da

intensidade sonora. Na estratégia, a resposta foi definida como presente quando satisfeito o critério de NDC, e ausente quando a duração do exame alcançasse o M_{MAX}. Adicionalmente, foi incluída a "última chance" (baseado na estratégia utilizada em Seidel *et al.* (2015)), caso o teste do detector rejeitasse H_0 na última janela e o critério do NDC não tenha sido ainda satisfeito, a coleta continua até que o NDC seja satisfeito ou o teste do detector não rejeite H_0.

O exame de audiometria era finalizado somente após a obtenção dos limiares eletrofisiológicos das oito frequências investigadas. Embora o limiar eletrofisiológico seja obtido logo ao final do exame, os sinais de EEG foram armazenados para análise *offline* do desempenho das técnicas e estratégia.

Tabela 6.1: Duração máxima da sessão (M_{MAX}) em função da intensidade sonora. Na segunda coluna, é mostrado o número de janela para M_{MAX} e na terceira coluna o tempo em minutos correspondente a cada M_{MAX}. Cada janela teve uma duração de um segundo.

Intensidade (dB SPL)	M_{MAX}	Tempo
≥ 50	300	5 min
45	345	5 min e 45 s
40	390	6 min e 30 s
35	435	7 min e 15 s
≤ 30	480	8 min

6.2.4 Medidas de Desempenho

A diferença média entre os limiares tonais e eletrofisiológicos dos voluntários foi calculada em função da portadora. Para comparar se existe alguma diferença entre esses valores em função da portadora, foi aplicado o teste de Wilcoxon ($p = 0{,}01$).

A média do tempo de exame para cada voluntário também foi calculada. Além disso, foi calculada a média do número de intensidades testadas por frequência e o número médio de diferentes intensidades por exame. Para analisar o desempenho das técnicas de detecção e estratégia dos capítulos anteriores, os sinais *offline* foram divididos em sessões. Cada sessão foi obtida tomando-se o intervalo de sinal compreendido entre o início e término de cada intensidade testada por frequência. Os melhores detectores dos Capítulos 3 e 4 foram aplicados às sessões, e obtidas suas respectivas taxas de detecção. Adicionalmente, foi calculada a diferença percentual da duração de cada sessão em relação a sua duração máxima (M_{MAX}, valores da Tabela 6.1).

Para avaliar as etapas das estratégias para pesquisa do limiar eletrofisiológico, foi calculada a porcentagem de vezes que cada etapa ocorreu. Além disso, foi avaliado o impacto de configurações alternativas na estratégia. O impacto foi estimado aplicando o critério da configuração alternativa ao banco de dados *offline* e calculando o aumento médio no limiar eletrofisiológico e a redução média no tempo de exame em relação a não

aplicação da etapa (*i.e.* condição a qual ocorreu a coleta). As configurações alternativas avaliadas foram:

• **Mínimo de 10 dB SPL**: Intensidade mínima de estimulação da estratégia igual a 10 dB SPL.

• **Mínimo de 15 dB SPL**: Intensidade mínima de estimulação da estratégia igual a 15 dB SPL.

• **Mínimo de 20 dB SPL**: Intensidade mínima de estimulação da estratégia igual a 20 dB SPL.

• **Mínimo de 20 dB SPL e passo mínimo de 10 dB**: Intensidade mínima de estimulação da estratégia igual a 20 dB SPL, além disso, não são realizadas as sessões com incremento/decremento de 5 dB (*i.e.* 25, 35 , 45, 55, 65 dB SPL).

6.3 Resultados

As diferenças entre os limiares eletrofisiológicos em função da portadora são mostradas na Tabela 6.2. A média geral da diferença entre os limiares e seu respectivo desvio padrão foi de 19,0 (8,6) dB. Na comparação das diferenças dos limiares, as portadoras de 1000 e 2000 Hz apresentaram uma diferença estatística em relação a 500 Hz ($p < 0{,}01$ para ambos). Na Tabela 6.3 é mostrada a distribuição acumulada da diferença dos limiares em função da portadora. A duração média do exame da audiometria automática foi de 32,67 minutos (desvio padrão de 3,47 minutos), sendo que deste total 5,9% (1,88 minutos) dos dados foram descartados pela rejeição de artefato. O número médio de intensidades testadas por frequência foi de 4,3 (desvio padrão 0,3) e o número médio de diferentes intensidades por exame foi de 8,6 (desvio padrão 1,2). No Apêndice E, são mostrados os valores obtidos para cada voluntário para a diferença entre as audiometrias e o tempo de exame.

Tabela 6.2: Média (em dB) da diferença entre os limiares eletrofisiológicos e os limiares tonais (linha 2) em função da portadora. No estudo foram avaliados 18 voluntários com audição normal. Na última coluna é mostrada a média geral da diferença. Os valores estão no formato média (desvio padrão). A ASSR foi evocada por estimulação múltipla (quatro frequências por ouvido) com moduladoras na faixa de 80 Hz.

Frequência (Hz)	500	1000	2000	4000	**Média Geral (dB)**
Diferença (dB)	23,1(9,8)	17,1(9,4)	15,5(7,5)	20,3(8,0)	**19,0(8,6)**

Com o objetivo de validar os resultados dos Capítulos 3 a 5 em um conjunto de dados diferente, os sinais *offline* foram divididos em sessões (cada sessão corresponde a uma intensidade testada por voluntário e frequência), obtendo um total de 620 sessões. Na Tabela 6.4, são mostradas as taxas de detecção obtidas na avaliação das 620 sessões para o teste único em função da técnica de detecção e utilizando as combinações de canais de acordo com os resultados da Figura 3.4 (p. 27) para as ORDs e das Tabelas 3.1 (p. 30)

Tabela 6.3: Distribuição acumulada (%) da diferença entre os limiares eletrofisiológicos e os limiares tonais em função da portadora (colunas 2-5) e geral (considerando todas as portadoras - coluna 6). No estudo foram avaliados 18 voluntários com audição normal. A ASSR foi evocada por estimulação múltipla (quatro frequências por ouvido) com moduladoras na faixa de 80 Hz.

Diferença entre os limiares	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	Geral
$\leq$ 5 dB	5,5%	11,1%	11,1%	8,3%	9,0%
$\leq$ 10 dB	19,4%	33,3%	38,9%	19,4%	27,8%
$\leq$ 15 dB	30,6%	58,3%	61,1%	33,3%	45,8%
$\leq$ 20 dB	44,4%	69,4%	86,1%	52,8%	63,2%
$\leq$ 25 dB	61,1%	88,9%	91,7%	83,3%	81,3%
$\leq$ 30 dB	80,6%	94,4%	97,2%	97,2%	92,4%
$\leq$ 35 dB	97,2%	94,4%	100%	100%	97,9%
$\leq$ 40 dB	100%	100%	100%	100%	100%

e 4.1 (p. 42) para as MORDs. Os resultados do teste de McNemar em relação ao melhor ORD (MSC no canal FCz), foram incluídos na tabela. Além disso, a taxa de detecção da abMSC ($N = 11$) apresentou diferença estatística em relação aos demais detectores (McNemar, $p < 0{,}001$), exceto para a abMSC e aCSM.

Quanto aos critérios de parada das 620 sessões analisadas, 62,10% pararam por satisfazerem o critério de parada do NDC, 26,13% o M_{MAX} e 11,29% a "última chance" (apresentou uma taxa de detecção de 71,43% das sessões em que foi acionada). A redução média no tempo de exame por sessão devido à aplicação da estratégia para testes sequenciais foi de 25,07%.

No que tange a estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico, segue a porcentagem de cada etapa da estratégia que ocorreu ao longo da audiometria automática:

- A etapa "salto" ocorreu em 38,8% dos testes (analisado apenas a intensidade de 50 dB SPL, o que resulta em 144 sessões), sendo que em 87,5% dos casos nos quais ocorreu, a resposta em 30 dB SPL também foi detectada, e apenas 3,5% das vezes em que realizou o "salto" o limiar ficou acima de 40 dB SPL.

- A etapa "continuar", aconteceu em 9,72% dos casos, sendo que nos casos que ocorreu a taxa de detecção foi de 85,71%.

- Quanto a etapa "passos menores a partir de 20 dB SPL", considerando os casos em que a intensidade testada foi inferior a 20 dB SPL, 56% desses pararam em 15 dB SPL, assim não foi necessário fazer o teste para 10 dB SPL.

Na Tabela 6.5, são mostrados o impacto no limiar eletrofisiológico e no tempo médio de exame, ocasionado pela utilização das configurações alternativas na análise *offline* descritas na Seção 6.2.4 na estratégia de pesquisa do limiar.

Tabela 6.4: Taxa de detecção em função da técnica de detecção. Os detectores foram aplicados nas 620 sessões para um nível de significância de 5%. Na análise utilizou as combinações de canais que apresentaram os melhores desempenhos de acordo com a Figura 3.4 para as ORDs e as Tabelas 3.1 e 4.1 para as MORDs. Na tabela também foram inseridos os resultados do Teste de McNemar em relação ao melhor ORD (MSC no canal FCz).

Detector	Taxa de detecção (%)
abMSC($N = 11$)	**70,64****
abCSM($N = 13$)	69,51**
aCSM($N = 3$)	68,87**
aMSC($N = 3$)	65,80**
abLFT($N = 12$)	65,48 **
pMSC($N = 2$)	64,51**
MCSM($N = 4$)	62,20**
pCSM($N = 2$)	61,93**
aLFT($N = 4$)	60,80*
MLFT($N = 2$)	58,22*
MMSC($N = 7$)	57,42
pLFT($N = 2$)	56,45
MSC($N = 1$)	54,67
CSM($N = 1$)	52,58
LFT($N = 1$)	51,13

* Teste de McNemar ($p < 0{,}05$) mostrou diferença estatística em relação à MSC.

** Teste de McNemar ($p < 0{,}001$) mostrou diferença estatística em relação à MSC.

Tabela 6.5: Resultados da análise *offline* na utilização das configurações alternativas na estratégia para pesquisa do limiar. Na primeira coluna tem a configuração alternativa utilizada. Nas colunas 2-5, são mostrados o impacto de cada uma dessas configurações no limiar eletrofisiológico em função da portadora e na coluna 6 a média. Na última coluna, é mostrada a redução média no tempo. Todos os valores foram calculados em relação à estratégia utilizada na audiometria automática (descrita na Seção 6.2.4).

Configuração	Aumento no limiar eletrofisiológico (dB)					Redução média no
Alternativa	500 Hz	1k Hz	2k Hz	4k Hz	Média	tempo de exame (min)
Mínimo de 10 dB SPL	0,00	0,14	0,00	0,56	0,17	0,21
Mínimo de 15 dB SPL	0,00	0,42	0,00	1,67	0,52	1,39
Mínimo de 20 dB SPL	0,00	1,39	0,00	3,61	1,25	2,92
Mínimo de 20 dB SPL e passo mínimo de 10 dB	**1,94**	**2,50**	**2,08**	**4,31**	**2,71**	**8,93**

6.4 Discussões

As diferenças médias entre os limiares eletrofisiológicos e tonais obtidos neste trabalho (ver Tabela 6.2) estão em concordância com pesquisas anteriores em adultos com audição normal, as quais apresentaram uma diferença em torno de 10 a 20 dB (63,2% da diferença dos limiares foram inferiores ou iguais a 20 dB - Tabela 6.3), conforme mostrado na Tabela 6.6. Além disso, o desvio padrão também foi similar às outras pesquisas, em torno de 10 dB. Comparando a diferença entre os limiares em função da portadora, a frequência de 500 Hz apresentou uma diferença estatística em relação às portadoras de 1000 Hz e 2000 Hz, comportamento similar também foi reportado nos estudos (Lins *et al.*, 1996; Dimitrijevic *et al.*, 2002; Picton *et al.*, 2005; Tlumak *et al.*, 2007; D'haenens *et al.*, 2010; Stapells, 2011; Casey e Small, 2014). Essa maior diferença em 500 Hz, pode ser explicada pelos maiores ruídos nas baixas frequências (*e.g.* ruído eletrofisiológico e/ou ambiental), afetando assim a detecção da ASSR nessas frequências (Herdman e Stapells, 2003; D'haenens *et al.*, 2007; Casey e Small, 2014). Outra explicação seria que as respostas em 500 Hz poderiam ser atenuadas pela dessincronização entre os receptores cocleares e os geradores neurais das respostas, causado pelo maior tempo que sons graves necessitam para chegar à parte apical coclear (Lins *et al.*, 1996).

Tabela 6.6: Comparação da diferença entre o limiar eletrofisiológico usando ASSR e o limiar tonal por via área para uma população adulta com audição normal (entre a quarta e sétima coluna), para alguns estudos disponíveis na literatura (primeira coluna). Os limiares estão no formato média (desvio padrão). Na segunda e terceira colunas são descritos o tipo de estímulo e o número de ouvidos utilizado no estudo. Na última coluna é mostrado o tempo de exame para obtenção do limiar eletrofisiológico (quando reportado pelos autores).

Estudo	Estímulo	n	Frequência(Hz)				Tempo
			500	1000	2000	4000	
Picton *et al.* (2001)	AM	40	25(13)	24(13)	15(9)	22(13)	-
Dimitrijevic *et al.* (2002)	MM	28	14,0(10)	5,0(9,0)	5,0(9,0)	9,0(10,0)	2h
Luts e Wouters (2005)	MM	40	24,0(11,0)	17,0(9,0)	14,0(7,0)	21,0(11,0)	50 min
Picton *et al.* (2005)	AM2	20	21,3(8,3)	6,8(7,8)	9,5(5,8)	13,0(6,8)	-
Tlumak *et al.* (2007)[1]	-	347-370	16,5(12,1)	13,0(11,9)	10,8(9,6)	15,1(10,5)	-
Vander Werff (2009)	MM	40	23,3(9,9)	18,7(9,7)	15,7(6,4)	16,5(12,0)	38,0(10,5) min
D'haenens *et al.* (2010) - A	MM	62	18,7(10,4)	14,0(9,3)	9,2(8,4)	12,4(9,8)	1h 16 min
D'haenens *et al.* (2010) - B[2]	MM	20	17,5(9,5)	14,0(9,4)	13,5(7,1)	15,3(9,8)	43(10) min
Hosseinabadi e Jafarzadeh (2014)	MM	20	20,0(6,3)	20,4(6,8)	16,8(9,2)	20,0(8,7)	-
Attias *et al.* (2014)	MM	98	19,1	15,8	13	14,4	-
Ghasemahmad e Farahani (2019)	MM	48	26,3(7)	25,7(6,6)	22,3(7,2)	22,5(7,6)	
Presente Trabalho[3]	AM2	36	23,1(9,8)	17,1(9,4)	15,5(7,5)	20,3(8,0)	32,6(3,4) min
Presente trabalho - *offline*[4]	AM2	36	25,0(10,1)	19,6(8,8)	17,6(7,8)	24,6(6,5)	23,74(4,1) min

[1] Análise em meta-dados (17 estudos entre 1995 a 2006).

[2] Estratégia para testes sequenciais aplicada aos sinais offline.

[3] Audiometria automática.

[4] Resultado da análise *offline* com a inclusão do limite mínimo de 20 dB SPL e o passo mínimo de 10 dB (última linha da Tabela 6.5)

Os limiares eletrofisiológicos apresentaram, consistentemente, valores superiores aos tonais (diferença positiva), isso se deve ao fato de que a audiometria tonal avalia a função auditiva, dependendo da capacidade do indivíduo para responder um estímulo sonoro, e a audiometria usando ASSR depende da SNR do sinal coletado por meio de eletrodos na superfície do escalpo (Duarte *et al.*, 2008; Luiz e de Azevedo, 2014). Sendo que a SNR poder ser afetada por diversos fatores, *e.g.* montagem dos eletrodos, ruídos eletrofisiológicos e/ou ambientais (Picton e John, 2004; Korczak, Peggy *et al.*, 2012). Portanto, segundo Mahon (2017), essa diferença, definida como viés, sempre existirá. O importante é que, por meio do conhecimento desse viés, é possível predizer o limiar tonal a partir do limiar eletrofisiológico(Mahon, 2017; Pinto e Lins, 2018).

Ainda na Tabela 6.6, alguns estudos apresentaram as diferenças entre os limiares menores em relação às obtidas neste trabalho, isso pode ser atribuído a dois fatores. O primeiro, se deve ao sistema de coleta NIASv1 utilizado neste trabalho (mais informações no Apêndice A). O sistema é baseado no RHA2216, o qual apresenta um ruído de 2 μVrms e uma Razão de Rejeição em Modo Comum (CMRR) igual a 86 dB (Intan, 2012), sendo que, em testes de laboratório (NIAS-UFV), o sistema apresentou um número de bits efetivo em torno de 12 a 13 bits. A Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica (*International Federation of Clinical Neurophysiology* - IFCN) (Nuwer *et al.*, 1998) recomenda para uma boa coleta, que o sistema de coleta de EEG apresente ruído no máximo de 0,5 μVrms e um CRMM mínima de 110 dB para cada canal. Atualmente, os sistemas disponíveis no mercado apresentam características superiores ao sistema utilizado no presente trabalho (NIASv1). Por exemplo, o sistema de coleta V-AMP da Brain Product (Brain Products, Liverpool, UK) tem um ruído menor que 1 μVrms e uma CMRR maior que 100 dB, o sistema nacional EMSA64 (EMSA, Rio de Janeiro, Brasil), também tem um ruído menor que 1 μVrms. Zanetti (2013) desenvolveu um sistema baseado no *front-end* ADS1299 (Texas Instruments, Texas, EUA), com um número de bits efetivos em torno de 17 a 19 bits e ruído de 1,9 μVrms (ganho unitário e frequência de amostragem de 1000 Hz). O segundo fator corresponde ao tempo máximo de cada sessão, *i.e.* M_{MAX}. No presente trabalho, o tempo máximo de cada sessão foi entre 5 a 8 minutos. Em Dimitrijevic *et al.* (2002) a duração de cada sessão foi de 17 minutos, em Luts e Wouters (2005) foi de 15 minutos, D'haenens *et al.* (2010) 14,4 minutos e Vander Werff (2009) 11 minutos. Em relação a este último estudo, nota-se que três das quatro portadoras apresentaram valores superiores na diferença dos limiares em relação ao presente estudo.

Com relação ao tempo de exame, o menor tempo foi obtido pelo presente trabalho, sendo o único que apresentou valores em torno de 30 minutos (valor considerável como aceitável em Seidel *et al.* (2015)). Embora a escolha do M_{MAX} interfira diretamente no tempo de exame, o principal fator para o menor tempo obtido pelo presente trabalho é a utilização das estratégias que compõe a audiometria automática. No presente estudo, na média foram avaliadas 8,6 intensidades diferentes por voluntário em cada exame. Assim, caso fosse aplicado o protocolo convencional, no qual os estímulos (tons) são apresentados sempre com a mesma intensidade e o detector aplicado apenas no final de cada sessão, o

Tabela 6.7: Comparação do tempo de exame (última coluna) e parâmetros utilizados na estratégia para ajuste da intensidade sonora (colunas três a cinco), para estudos disponíveis na literatura. Na segunda coluna, são mostrados os estímulos utilizados. Em todos os trabalhos foi utilizado estimulação múltipla com quatro frequências por ouvido em uma população adulta. Na penúltima linha corresponde ao resultado da audiometria automática obtida neste trabalho, e na última linha o resultado da análise *offline* com a inclusão do limite mínimo de 20 dB SPL e o passo mínimo de 10 dB (última linha da Tabela 6.5). Na tabela, as células sem valor indicam que a informação é desconhecida.

Estudo	Estímulo	Duração da sessão	Estímulo Inicial	Passo mínimo	Tempo (min)
Mühler *et al.* (2012)	*Chirps*-40 Hz	-	-	10 dB	16(5)
Seidel *et al.* (2015)	*Chirps*-40 Hz	6 min	50 dB HL	5dB	33
Maeda *et al.* (2017)	*Chirps*-40 Hz	6 min	50 dB HL	10 dB	22,23(5,8)
Presente trabalho	AM2-80Hz	5 a 8min	50 dB SPL	5dB	32,6(3,4)
Presente trabalho Análise *offline*	AM2-80Hz	5 a 8min	50 dB SPL	10 dB	23,74(4,1)

presente trabalho teria um tempo médio de 66 minutos (somatório dos M_{MAX} para cada intensidade diferente), mais que o dobro obtido pela audiometria automática, ou seja, audiometria automática apresentou uma redução de 50,4% no tempo de exame. Caso seja incluído o limite mínimo de 20 dB SPL e o passo mínimo de 10 dB na estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico, a audiometria automática apresentou uma redução de 64% no tempo de exame (última linha da Tabela 6.5). Adicionalmente, com apenas a aplicação da estratégia para testes sequenciais D'haenens *et al.* (2010) reduziram o tempo de exame em 43%. Recentemente, alguns estudos, mostrados na Tabela 6.7, utilizaram a estratégia para testes sequenciais e para o ajuste independente da intensidade na audiometria eletrofisiológica (estes estudos não foram inseridos na Tabela 6.6 por utilizarem moduladoras em 40 Hz). Nota-se que os tempos foram similares ao apresentado pelo presente estudo, sendo que o passo mínimo se mostrou o principal fator determinante no tempo. Nos estudos com passos de 5 dB o tempo de exame foi de aproximadamente 33 minutos e para 10 dB aproximadamente 21 minutos.

No que tange as etapas utilizadas na estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico, a etapa "salto" apresentou uma alta eficiência, se mostrando desnecessária em apenas 3,5% das vezes (*i.e* não era necessário avaliar a intensidade de 30 dB SPL), valor inferior à taxa de FP do teste. Esses resultados sugerem que o tempo de detecção na intensidade de 50 dB SPL pode auxiliar no ajuste da intensidade sonora, como forma de otimizar os parâmetros na estratégia para pesquisa do limiar. A etapa "continuar" apresentou também uma alta taxa de detecção, isso se deve ao fato do aumento na duração da sessão. No entanto, essa etapa não foi aplicada às demais sessões para não elevar demasiadamente o tempo de exame. Em relação à inclusão de novas etapas, ao aplicar o limite mínimo de 20 dB SPL, foi possível reduzir o tempo de exame em 2,92 minutos com apenas um

aumento de 1,25 dB na diferença do limiar. Caso também seja incluído o passo mínimo de 10 dB, o tempo médio reduz em 8,93 minutos com um aumento na diferença do limiar de apenas 2,71 dB, resultado similar também foi reportado em Luts e Wouters (2004). Os autores reportaram uma diferença de apenas 2 dB na comparação entre os limiares eletrofisiológico para a moduladora de 1000 Hz utilizando passos de 10 dB e 5 dB.

No presente trabalho, não foi adotado nenhuma medida para atenuar o efeito de mascaramento entre as frequências vizinhas com diferentes intensidades. Pois, até o momento, não existe estudo que avalia o impacto do mascaramento no desempenho da audiometria eletrofisiológica (precisão do limiar e tempo de exame). Alguns estudos (Seidel *et al.*, 2015; Maeda *et al.*, 2017; Sininger *et al.*, 2018) limitaram a diferença entre as intensidades para um valor máximo de 20 dB, baseados nos resultados em John *et al.* (2002b), no qual os autores concluíram que a amplitude de uma ASSR não é afetada significantemente pela ASSR de outra frequência, caso a diferença de intensidade seja até o limite avaliado no estudo, que foi de 20 dB. Neste sentido, estudos futuros devem ser conduzidos para avaliar o efeito do mascaramento no desempenho da audiometria.

Com relação aos detectores (Tabela 6.4), a abMSC ($N = 11$), como esperado, apresentou o melhor desempenho, com um aumento na taxa de detecção de 26,46% e 4,81% em relação a MSC e aMSC, respectivamente, validando os resultados dos Capítulos 3 e 4. Contudo, isso tem o custo em equipamento para coleta (*e.g.* necessidade de um EEG multicanais) e tempo de preparação do paciente, *e.g.* a fixação de cada eletrodo levou em torno de 20 a 30 segundos. No caso do presente trabalho que utilizou uma MORD com $N = 11$, isso conduz a um aumento de 5 minutos na preparação do voluntário em comparação a utilização de uma ORD. Assim, trabalhos futuros devem ser conduzidos com o objetivo de avaliar o desempenho da audiometria automática para um número menor de eletrodos.

6.5 Conclusão

Nesse capítulo a estratégia para testes sequenciais e para pesquisa do limiar eletrofisiológico foram aplicadas em conjunto, com o objetivo de estimar automaticamente e *online* o limiar eletrofisiológico usando ASSR (audiometria automática). Os resultados mostraram que a audiometria automática pode reduzir o tempo de exame em 50% quando comparado aos métodos convencionais (*e.g.* teste único), obtendo assim, um tempo de exame em torno de 30 minutos, valor aceitável para a rotina clínica e, além disso, a diferença média entre os limiares eletrofisiológico e tonais foi similar aos obtidos por outros estudos.

Em relação à estratégia para pesquisa do limiar, os resultados da análise *offline* sugerem que ao limitar a intensidade mínima em 20 dBSPL e utilizar um passo mínimo de 10 dB é possível reduzir o tempo de exame para 24 minutos, com um aumento médio de 3 dB na diferença entre os limiares.

6.6 Trabalhos Futuros

• Estudar o efeito do mascaramentos das frequências no desempenho da audiometria automática.

• Analisar o desempenho da audiometria automática para menos canais.

• Analisar o desempenho da audiometria considerando as intensidades sonoras normalizadas pelos limiares eletrofisiológicos obtidos neste trabalho.

• Desenvolver uma estratégia ótima para aplicação da etapa "continuar" ao longo do exame, independente da intensidade sonora avaliada. Para isso, por exemplo, a estratégia poderia utilizar a informação da SNR ou até mesmo o valor de outras MORDs.

Capítulo 7

Conclusão Geral e Trabalhos Futuros

A ASSR tem sido apontada como uma técnica promissora na avaliação da audição, pois possibilita a identificação dos limiares eletrofisiológicos por frequência específica e de forma objetiva, o que a torna adequada para pacientes que são incapazes de responder ou que não querem cooperar com os testes comportamentais. Contudo, tanto a precisão no limiar eletrofisiológico usando ASSR quanto o tempo de exame precisam ser melhorados, sendo necessário o desenvolvimento de novas técnicas de detecção, bem como novas estratégias de testes sequenciais e pesquisa do limiar com o objetivo de melhorar o desempenho da audiometria eletrofisiológica usando ASSR.

Nesse sentido, o presente trabalho de doutorado desenvolveu um sistema para estimar automaticamente e *online* os limiares eletrofisiológicos. Para isso, foi implementado um sistema (não comercial) de baixo custo multicanal para aquisição das ASSRs (NIASv1). O sistema utilizou o *front-end* RHA2216 e o conversor analógico-digital ADS127L01 e os resultados mostraram que o sistema foi capaz de registar as ASSRs.

Nos Capítulos 3 e 4, foram propostas novas técnicas de MORD. Os detectores foram avaliados na detecção da ASSR, e as MORDs apresentaram um aumento na taxa de detecção em até 25% em relação ao melhor detector univariado. Confirmando, assim, que as técnicas de MORD são ferramentas promissora na detecção das ASSRs.

No Capítulo 5 foi proposto um novo método para estimar o NDC mínimo por meio de simulação de Monte Carlo para testes sequenciais. Os resultados mostraram que o NDC estimado controlou a taxa de FP para valores menores que o nível de significância nominal desejado. Além disso, a estratégia para testes sequenciais reduziu o tempo de exame em 38% em comparação ao teste único, com perda de aproximadamente 5% na taxa de detecção. Alternativamente, a redução no tempo de exame pode ser menor com uma menor perda na taxa de detecção, indicando assim, que a estratégia para testes sequências utilizando o NDC como critério de parada é um método promissor para reduzir o tempo de exame em aplicações clínicas ou de pesquisas que avaliam a presença de potenciais evocados.

No Capítulo 6 foi desenvolvido uma estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico, sendo aplicada em conjunto com a estratégia para testes sequenciais e a MORD, para realizar automaticamente e *online* o audiograma eletrofisiológico. Os resultados mostraram que o tempo de exame médio da audiometria automática foi de 33 minutos, apresentando uma redução de 50% no tempo em comparação a estratégia convencional. Além disso, a diferença média entre os limiares eletrofisiológico e tonais foi de 19 dB, valor similar ao

apresentado em outras pesquisas. Adicionalmente, resultados em análise *offline*, indicam que a utilização do limite mínimo de 20 dB SPL e o passo mínimo de 10 dB na estratégia para pesquisa do limiar eletrofisiológico, resultam em um exame mais rápido, com um tempo médio de exame de 24 minutos e uma diferença média entre os limiares de 22 dB. Assim, a audiometria automática proposta nessa tese é capaz de reduzir o tempo de exame, sem uma perda significativa na acurácia do limiar eletrofisiológico, podendo assim, ser adaptada futuramente em hospitais e clínicas, auxiliando na investigação de perdas auditivas em neonatos, ou pacientes adultos que não cooperam espontaneamente com a audiometria comportamental.

Em função dos resultados apresentados neste trabalho, a seguir são listadas as principais proposta para trabalhos futuros:

- **Sistema de Coleta**: Substituir o *front-end* RHA2216 para um de menor ruído.
- **Detectores**: Desenvolver uma correção do valor crítico em função do nível de correlação entre os ruídos de fundos.
- **Estratégia para Testes Sequenciais**: Ajustar o valor crítico da estratégia de detecções mínimas consecutivas (após a obtenção do NDC mínimo) para que a taxa de FP na simulação de Monte Carlo fique igual ao nível de significância do teste, e comparar o desempenho com as estratégias propostas em Antunes *et al.* (2019) e Chesnaye *et al.* (2019).
- **Audiometria automática**: Desenvolver uma estratégia ótima para aplicação da etapa "continuar" e avaliar o desempenho da audiometria automática para menos canais.

Referências Bibliográficas

ANSI-S3.6 (1996). American national standard specifications for audiometers.

Antunes, F. (2018). Estimativa dos Limiares Auditivos usando Eletroencefalograma Multicanal e Magnitude Quadrática da Coerência Múltipla com Valores Críticos Corrigidos para Testes Sequenciais. Master's thesis, Universidade de Federal de São João (UFSJ), Viçosa.

Antunes, F., Eloi, B. F. S., Silva, G. M., and Felix, L. B. (2017). Minimizando o espalhamento espectral em respostas auditivas em regime permanente usando o fator de correção de desvio espectral. In *Anais do XIII SBAI*, Porto Alegre.

Antunes, F. and Felix, L. B. (2019). Comparison of signal preprocessing techniques for avoiding spectral leakage in auditory steady-state responses. *Research on Biomedical Engineering*, 35(3-4):251–256.

Antunes, F., Zanotelli, T., and Felix, L. B. (2019). Automated detection of auditory response: applying sequential detection strategies with constant significance level to magnitude-squared coherence. *International Journal of Audiology*, 58(9):598–603.

ASHA (2005). Guidelines for manual pure-tone threshold audiometry. (2):25–30.

Attias, J., Karawani, H., Shemesh, R., and Nageris, B. (2014). Predicting Hearing Thresholds in Occupational Noise-Induced Hearing Loss by Auditory Steady State Responses. *Ear and Hearing*, 35(3):330–338.

Bauer, P. and Kohne, K. (1994). Evaluation of Experiments with Adaptive Interim Analyses. *Biometrics*, 50(4):1029.

Beck, R. M. D. O., Grasel, S. S., Ramos, H. F., Almeida, E. R. D., Tsuji, R. K., Bento, R. F., and Brito, R. D. (2015). Are auditory steady-state responses a good tool prior to pediatric cochlear implantation? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(8):1257–1262.

Bharadwaj, H. M. and Shinn-Cunningham, B. G. (2014). Rapid acquisition of auditory subcortical steady state responses using multichannel recordings. *Clinical Neurophysiology*, 125(9):1878–1888.

Bhavsar, R., Sun, Y., Helian, N., Davey, N., Mayor, D., and Steffert, T. (2018). The Correlation between EEG Signals as Measured in Different Positions on Scalp Varying with Distance. *Procedia Computer Science*, 123:92–97.

Bidelman, G. M. and Bhagat, S. P. (2016). Objective detection of auditory steady-state evoked potentials based on mutual information. *International Journal of Audiology*, 55(5):313–319.

Biesmans, W., Bertrand, A., Wouters, J., and Moonen, M. (2015). Optimal spatial filtering for auditory steady-state response detection using high-density EEG. *IEEE International Conference on Acoustics 2015, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, (323944):857–861.

Casey, K. and Small, S. (2014). Comparisons of Auditory Steady State Response and Behavioral Air Conduction and Bone Conduction Thresholds for Infants and Adults With Normal Hearing. *Ear Hear*, 35(4):423–439.

Cebulla, M. and Stürzebecher, E. (2015). Automated auditory response detection: Further improvement of the statistical test strategy by using progressive test steps of iteration. *International Journal of Audiology*, 54(8):568–572.

Cebulla, M., Stürzebecher, E., and Elberling, C. (2006). Objective detection of auditory steady-state responses: comparison of one-sample and q-sample tests. *Journal of the American Academy of Audiology*, 17(2):93–103.

Chesnaye, M. A., Bell, S., Harte, J. M., and Simpson, D. M. (2019). The Convolutional Group Sequential Test: reducing test time for evoked potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 9294(c):1–1.

D'haenens, W., Dhooge, I., De Vel, E., Maes, L., Bockstael, A., and Vinck, B. M. (2007). Auditory steady-state responses to MM and exponential envelope AM(2)/FM stimuli in normal-hearing adults. *International journal of audiology*, 46(8):399–406.

D'haenens, W., Vinck, B. M., Maes, L., Bockstael, A., Keppler, H., Philips, B., Swinnen, F., and Dhooge, I. (2010). Determination and evaluation of clinically efficient stopping criteria for the multiple auditory steady-state response technique. *Clinical Neurophysiology*, 121(8):1267–1278.

Dimitrijevic, A., John, M. S., and Picton, T. W. (2004). Auditory Steady-State Responses and Word Recognition Scores in Normal-Hearing and Hearing-Impaired Adults. *Ear and Hearing*, 25(1):68–84.

Dimitrijevic, A., John, M. S., Van Roon, P., Purcell, D. W., Adamonis, J., Ostroff, J., Nedzelski, J. M., and Picton, T. W. (2002). Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, 13(4):205–24.

Dobie, R. A. and Wilson, M. J. (1989). Analysis of auditory evoked potentials by magnitude-squared coherence. *Ear and hearing*, 10(1):2–13.

Dobie, R. A. and Wilson, M. J. (1993). Objective response detection in the frequency domain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 88(6):516–524.

Dobie, R. A. and Wilson, M. J. (1994). Objective detection of 40 Hz auditory evoked potentials: phase coherence vs. magnitude-squared coherence. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 92(5):405–413.

Duarte, J. L., Alvarenga, K. F., Garcia, T. M., Costa Filho, O. A., and Lins, O. G. (2008). A resposta auditiva de estado estável na avaliação auditiva: aplicação clínica. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, 20(2):105–110.

Elberling, C., Callø, J., and Don, M. (2010). Evaluating auditory brainstem responses to different chirp stimuli at three levels of stimulation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 128(1):215–223.

Eloi, B. F. S., Antunes, F., and Felix, L. B. (2018). Improving the detection of auditory steady-state responses near 80 Hz using multiple magnitude-squared coherence and multichannel electroencephalogram. *Biomedical Signal Processing and Control*, 42:158–161.

Farahani, E. D., Goossens, T., Wouters, J., and van Wieringen, A. (2017). Spatiotemporal reconstruction of auditory steady-state responses to acoustic amplitude modulations: Potential sources beyond the auditory pathway. *NeuroImage*, 148:240–253.

Felix, L. B. (2006). *Detecção objetiva de respostas auditivas em regime permanente: aplicação em exames audiológicos*. PhD thesis, Universidade Federal de Minas Gerias (UFMG), Belo Horizonte.

Felix, L. B., Antunes, F., Carvalho, J. A. S., Barroso, M. F. S., and Miranda de Sá, A. M. F. L. (2018a). Comparison of univariate and multivariate magnitude-squared coherences in the detection of human 40-Hz auditory steady-state evoked responses. *Biomedical Signal Processing and Control*, 40:234–239.

Felix, L. B., Miranda de Sá, A. M. F. L., Infantosi, A. F. C., and Yehia, H. C. (2007). Multivariate objective response detectors (MORD): Statistical tools for multichannel EEG analysis during rhythmic stimulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 35(3):443–452.

Felix, L. B., Rocha, P. F., Mendes, E. M. A. M., and Miranda de Sá, A. M. F. L. (2017). Improving the detection of evoked responses to periodic stimulation by using bivariate local spectral F-test - Application to EEG during photic stimulation. *Medical Engineering and Physics*, 48:176–180.

Felix, L. B., Rocha, P. F. F., Mendes, E. M. A. M., and Miranda de Sá, A. M. F. L. (2018b). Multivariate approach for estimating the local spectral F-test and its application to the EEG during photic stimulation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 162:87–91.

Fisher, R. (1929). Tests of Significance in Harmonic Analysis. *Proceedings of the Royal Society of London, Series A*, 125(1929):54–59.

François, M., Teissier, N., Barthod, G., and Nasra, Y. (2012). Sedation for children 2 to 5 years of age undergoing auditory brainstem response and auditory steady state responses recordings. *International Journal of Audiology*, 51(4):282–286.

Fridman, J., Zappulla, R., Bergelson, M., Greenblatt, E., Malis, L., Morrell, F., and Hoeppner, T. (1984). Application of phase spectral analysis for brain stem auditory evoked potential detection in normal subjects and patients with posterior fossa tumors. *Int. J. Audiology*, 23(1):99–113.

Frota, S. (2003). *Fundamentos em Fonoaudiologia: Audiologia.* Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2 edition.

Galambos, R., Makeig, S., and Talmachoff, P. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(4):2643–2647.

Ghasemahmad, Z. and Farahani, S. (2019). Validity of correction factors applied to auditory steady-state responses (ASSRs) in normal hearing adults in chartr EP system. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(8):2171–2180.

Hatton, J. and Stapells, D. R. (2011). The efficiency of the single- versus multiple-stimulus auditory steady state responses in infants. *Ear and hearing*, 32(3):349–357.

Hatton, J. L. and Stapells, D. R. (2013). Monotic versus dichotic multiple-stimulus auditory steady state responses in young children. *Ear and hearing*, 34(5):680–2.

Hatzopoulos, S., Petruccelli, J., Śliwa, L., Kochanek, W. W. J. K., and Skarżyński, H. (2012). Hearing threshold prediction with Auditory Steady State Responses and estimation of correction functions to compensate for differences with behavioral data ,in adult subjects. Part 1: Audera and CHARTR EP devices. 18(7):47–53.

Herdman, A. T., Lins, O., Van Roon, P., Stapells, D. R., Scherg, M., and Picton, T. W. (2002). Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topography*, 15(2):69–86.

Herdman, A. T. and Stapells, D. R. (2003). Auditory steady-state response thresholds of adults with sensorineural hearing impairments: Umbrales de las respuestas auditivas

de estado estable en adultos con hipoacusia sensorineural. *International Journal of Audiology*, 42(5):237–248.

Hochberg, Y. and Tamhane, A. C. (1987). Multiple Comparison Procedures. *Wiley Series in Probability and Statistics*, 312(5):2014–2015.

Hosseinabadi, R. and Jafarzadeh, S. (2014). Auditory Steady-State Response Thresholds in Adults With Conductive and Mild to Moderate Sensorineural Hearing Loss. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(1):1–7.

Hughson, W. and Westlake, H. (1944). Manual for program outline for rehabilitation of aural casualties both military and civilian. *Transactions of the American Academy of Opthamology & Otolanyngology*, 48:1–15.

Intan (2012). RHA2000 Series Amplifier Arrays . Disponível em: http://intantech.com/files/Intan_RHA2000_series_datasheet.pdf . Acesso em 20/12/2019.

Interacoustics (2017). Eclipse. Disponível em: http://www.interacoustics.com/de/eclipse . Acesso em 20/12/2019.

Ishida, I. M. and Stapells, D. R. (2012). Multiple-ASSR Interactions in Adults with Sensorineural Hearing Loss. *International Journal of Otolaryngology*, 2012(2):1–9.

Israelsson, K.-E., Bogo, R., and Berninger, E. (2015). Reliability in Hearing Threshold Prediction in Normal-Hearing and Hearing-Impaired Participants Using Mixed Multiple ASSR. *Journal of the American Academy of Audiology*, 26(3):299–310.

JCIH (2007). Executive Summary and the Year 2007 Position Statement, Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *American Journal of Audiology*, 120(4):898–921.

Jiangtao Xi and Chicharo, J. (1996). A new algorithm for improving the accuracy of periodic signal analysis. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 45(4):827–831.

John, M. S., Brown, D. K., Muir, P. J., and Picton, T. W. (2004). Recording auditory steady-state responses in young infants. *Ear and hearing*, 25(6):539–553.

John, M. S., Dimitrijevic, A., and Picton, T. W. (2002a). Auditory Steady-State Responses to Exponential Modulation Envelopes. *Ear and Hearing*, 23(2):106–117.

John, M. S., Lins, O. G., Boucher, B. L., and Picton, T. W. (1998). Multiple Auditory Steady-state Responses (MASTER): Stimulus and Recording Parameters. *International Journal of Audiology*, 37(2):59–82.

John, M. S. and Purcell, D. W. (2008). Introduction to technical principles of auditory steady-state response testing. In G, R., editor, *The Auditory Steady-State Response: Generation, Recording,and Clinical Application*, pages 11–53. San Diego, CA: Plural.

John, M. S., Purcell, D. W., Dimitrijevic, A., and Picton, T. W. (2002b). Advantages and caveats when recording steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Journal of the American Academy of Audiology*, 13(5):246–59.

Kay, S. M. (1998). *Fundamentals of Statistical Signal Processing, Volume 2: Detection Theory*, volume II. Prentice-Hall, New Jersey.

Kester, W. (2006). ADC Input Noise: The Good, The Bad, and The Ugly. Is No Noise Good Noise? *Analog Dialoge*, 40(02):1–5.

Korczak, Peggy, Smart, J., Delgado, R., Strobel, T. M., and Bradford, C. (2012). Human auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol*, 23:146– 170.

Lachowska, M., Bohórquez, J., and Özdamar, Ö. (2012). Simultaneous Acquisition of 80 Hz ASSRs and ABRs From Quasi ASSRs for Threshold Estimation. *Ear and Hearing*, 33(5):660–671.

Lee, M. Y., Ahn, S. Y., Lee, H. J., Jung, J. Y., Rhee, C., and Suh, M. (2016). Narrow band CE-Chirp auditory steady-state response is more reliable than the conventional ASSR in predicting the behavioral hearing threshold. *Auris Nasus Larynx*, 43(3):259–268.

Lins, O. G. and Picton, T. W. (1995). Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(5):420–432.

Lins, O. G., Picton, T. W., Boucher, B. L., Durieux-Smith, A., Champagne, S. C., Moran, L. M., Perez-Abalo, M. C., Martin, V., and Savio, G. (1996). Frequency-Specific Audiometry Using Steady-State Responses. *Ear and Hearing*, 17(2):81–96.

Lopes, A., Munhoz, G., and Bozza, A. (2015). Audiometria tonal liminar e de altas frequências. In 2, editor, *Tratado de audiologia*, pages 57–67. Boéchat, E.M. and Menezes, P.D. and Couto, C.M. and Frizzo, A.C.M. and Scharlah, R.C. and Anastasio, A.R.T, São Paulo: Santos.

Luiz, C. B. L. and de Azevedo, M. F. (2014). Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável em crianças e adolescentes com perda auditiva neurossensorial de grau severo e profundo e descendente. *Audiol Commun Res.*, 19(3):286–92.

Luke, R., De Vos, A., and Wouters, J. (2017). Source analysis of auditory steady-state responses in acoustic and electric hearing. *NeuroImage*, 147:568–576.

Luke, R. and Wouters, J. (2016). Kalman Filter Based Estimation of Auditory Steady State Response Parameters. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 25(3):1–1.

Luts, H., Van Dun, B., Alaerts, J., and Wouters, J. (2008). The influence of the detection paradigm in recording auditory steady-state responses. *Ear and hearing*, 29(4):638–650.

Luts, H. and Wouters, J. (2004). Hearing assessment by recording multiple auditory steady-state responses: the influence of test duration. *International Journal of Audiology*, 43(8):471–478.

Luts, H. and Wouters, J. (2005). Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. *International journal of audiology*, 44(4):244–253.

Maeda, H., Tamashige, E., Iwasaki, N., Urano, D., and Kanazawa, A. (2017). Evaluation of Hearing Sensitivity in Young Adults With Normal Hearing Using a 40-Hz Auditory Steady-State Response With CE-Chirp. *American Journal of Audiology*, 26(2):99–109.

Mahon, E. R. (2017). *Respostas evocadas auditivas de estado estável através dos estímulos de ruído branco, ruído filtrado e HiLo CE-Chirp®*. PhD thesis, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Ministério da Saúde (2012). Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. *Ministério da Saúde*.

Miranda, D. S. a. M. F. L., Infantosi, a. F. C., and Simpson, D. M. (2002). Coherence between one random and one periodic signal for measuring the strength of responses in the electro-encephalogram during sensory stimulation. *Medical & biological engineering & computing*, 40:99–104.

Miranda de Sá, A. M. F. and Felix, L. B. (2003). Multi-channel evoked response detection using only phase information. *Journal of Neuroscience Methods*, 129(1):1–10.

Miranda de Sá, A. M. F. L., Felix, L. B., and Infantosi, A. F. C. (2004). A matrix-based algorithm for estimating multiple coherence of a periodic signal and its application to the multichannel EEG during sensory stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(7):1140–1146.

Miranda de Sá, A. M. F. L., Ferreira, D. D., Dias, E. W., Mendes, E. M. A. M., and Felix, L. B. (2009). Coherence estimate between a random and a periodic signal: Bias, variance, analytical critical values, and normalizing transforms. *Journal of the Franklin Institute*, 346(9):841–853.

Mühler, R., Mentzel, K., and Verhey, J. (2012). Fast Hearing-Threshold Estimation Using Multiple Auditory Steady-State Responses with Narrow-Band Chirps and Adaptive Stimulus Patterns. *The Scientific World Journal*, 2012:1–7.

Mühler, R., Rahne, T., Mentzel, K., and Verhey, J. L. (2014). 40-Hz multiple auditory steady-state responses to narrow-band chirps in sedated and anaesthetized infants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(5):762–768.

Nuwer, M. R., Comi, G., Emerson, R., Fuglsang-Frederiksen, A., Guérit, J. M., Hinrichs, H., Ikeda, A., Luccas, F. J., and Rappelsburger, P. (1998). IFCN standards for digital recording of clinical EEG. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 106(3):259–261.

Perez-Abalo, M. C., Savio, G., Torres, A., Martín, V., Rodríguez, E., and 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 and hearing*, 22(3):200–211.

Petitot, C., Collet, L., and Durrant, J. D. (2005). Auditory steady-state responses (ASSR): Effects of modulation and carrier frequencies. *International Journal of Audiology*, 44(10):567–573.

Picciotti, P. M., Giannantonio, S., Paludetti, G., and Conti, G. (2013). Steady state auditory evoked potentials in normal hearing subjects: Evaluation of threshold and testing time. *Orl*, 74(6):310–314.

Picton, T. W., Dimitrijevic, A., Perez-Abalo, M. C., and Van Roon, P. (2005). Estimating audiometric thresholds using auditory steady-state responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, 16(3):140–156.

Picton, T. W., Dimitrijevic, A., Sasha John, M., and Van Roon, P. (2001). The use of phase in the detection of auditory steady-state responses. *Clinical Neurophysiology*, 112(9):1698–1711.

Picton, T. W. and John, M. S. (2004). Avoiding electromagnetic artifacts when recording auditory steady-state responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, 15(8):541–554.

Picton, T. W., John, M. S., Dimitrijevic, A., and Purcell, D. (2003). Human auditory steady-state responses. *International journal of audiology*, 42(4):177–219.

Picton, T. W., Vajsar, J., Rodriguez, R., and Campbell, K. B. (1987). Reliability estimates for steady-state evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 68(2):119–31.

Pinto, D. G. and Lins, O. G. (2018). Resposta auditiva de estado estável e avaliação comportamental em crianças de 6 a 48 meses. *Audiology - Communication Research*, 23:1–7.

Rahne, T., Verhey, J. L., and Mühler, R. (2013). Sorted averaging improves quality of auditory steady-state responses. *Journal of Neuroscience Methods*, 216(1):28–32.

Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Hardcover.

Resende, L. M., Carvalho, S. A. S., Santos, T. S., Abdo, F. I., Romão, M., Ferreira, M. C., and Tierra-Criollo, C. J. (2015). Auditory steady-state responses in school-aged children: a pilot study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 12(1):1–7.

Ribeiro, F. M., Carvallo, R. M., and Marcoux, A. M. (2010). Auditory steady-state evoked responses for preterm and term neonates. *Audiology and Neurotology*, 15(2):97–110.

Rocha, P. F. F., Felix, L. B., Miranda de Sá, A. M. F. L., and Mendes, E. M. A. M. (2016). Multivariate evoked response detection based on the spectral F-test. *Journal of Neuroscience Methods*, 264:113–118.

Rodrigues, G. R. I. and Lewis, D. R. (2010). New efficient stimuli for evoking frequency-specific auditory steady-state responses. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*, 15(1):153–154.

Rodrigues, G. R. I. and Lewis, D. R. (2014). Establishing auditory steady-state response thresholds to narrow band CE-chirps(®) in full-term neonates. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(2):238–243.

Romão, M. and Tierra-Criollo, C. J. (2020). A bayesian approach to the spectral F-Test: Application to auditory steady-state responses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 183:105100.

Santos, T. S. (2012). Múltiplas Respostas Auditivas em Regime Permanente de 70 Hz a 110 Hz : Uma proposta de triagem auditiva. Master's thesis, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

Santos, T. S., Silva, J. J., Lins, O. G., Melges, D. B., and Tierra-Criollo, C. J. (2016). Detection efficiency of auditory steady state evoked by modulated noise. *Hearing Research*, 339:125–131.

Sardari, S., Jafari, Z., Haghani, H., and Talebi, H. (2015). Hearing aid validation based on 40 Hz auditory steady-state response thresholds. *Hearing Research*, 330:134–141.

Seidel, D. U., Flemming, T. A., Park, J. J. H., and Remmert, S. (2015). Hearing threshold estimation by auditory steady-state responses with narrow-band chirps and adaptive stimulus patterns: implementation in clinical routine. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 272(1):51–59.

Siegel, S. and Castellan, N. J. (1988). *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*.

Silva, G. M., Antunes, F., Henrique, C. S., and Felix, L. B. (2018). Assessment of auditory threshold using Multiple Magnitude-Squared Coherence and amplitude modulated tones monaural stimulation around 40 Hz. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 159:71–76.

Simpson, D. M., Tierra-Criollo, C. J., Leite, R. T., Zayen, E. J. B., and Infantosi, A. F. C. (2000). Objective Response Detection in an Electroencephalogram During Somatosensory Stimulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 28(6):691–698.

Sininger, Y. S., Hunter, L. L., Hayes, D., Roush, P. A., and Uhler, K. M. (2018). Evaluation of Speed and Accuracy of Next-Generation Auditory Steady State Response and Auditory Brainstem Response Audiometry in Children With Normal Hearing and Hearing Loss. *Ear and Hearing*, 39(6):1207–1223.

Soares, Q. and Felix, L. B. (2019). Instrumentação do EEG usando o RHA2216. In *Anais do Simpósio de Integração Acadêmica 2019*, Viçosa.

Stapells, D. R. (2011). Frequency-Specific ABR and ASSR Threshold Assessment in Young Infants. pages 67–105.

Stapells, D. R., Galambos, R., Costello, J. A., and Makeig, S. (1988). Inconsistency of auditory middle latency and steady-state responses in infants. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 71(4):289–295.

Stapells, D. R., Linden, D., Suffield, J. B., Hamel, G., and Picton, T. W. (1984). Human Auditory Steady State Potentials. *Ear and Hearing*, 5(2):105–113.

Stürzebecher, E., Cebulla, M., and Elberling, C. (2005). Automated auditory response detection: Statistical problems with repeated testing. *International Journal of Audiology*, 44(2):110–117.

Stürzebecher, E., Cebulla, M., and Wernecke, K. D. (2001). Objective detection of transiently evoked otoacoustic emissions. *Scandinavian Audiology*, 30(2):78–88.

Tlumak, A. I., Rubinstein, E., and Durrant, J. D. (2007). Meta-analysis of variables that affect accuracy of threshold estimation via measurement of the auditory steady-state response (ASSR). *International Journal of Audiology*, 46(11):692–710.

Torres-Fortuny, A., Arnaiz-Marquez, I., Hernández-Pérez, H., and Eimil-Suárez, E. (2018). Auditory steady-state response in cochlear implant patients. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 69(5):268–274.

Van der Reijden, C. S., Mens, L. H. M., and Snik, A. F. M. (2004). Signal-to-noise ratios of the auditory steady-state response from fifty-five EEG derivations in adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, 15(2004):692–701.

Van Der Reijden, C. S., Mens, L. H. M., and Snik, A. M. (2001). Comparing Signal to Noise Ratios of Amplitude Modulation Following Responses from four EEG Derivations in Awake Normally Hearing Adults: Comparando tasas señal/ruido para modulación de amplitud en seguimiento a respuestas de cuatro derivaciones del EEG en. *International Journal of Audiology*, 40(4):202–207.

Van Dun, B. (2008). *Improving auditory steady-state response detection using multi-channel EEG signal processing*. PhD thesis, Katholieke Universiteit Leuven, Heverlee (Bélgica).

Van Dun, B., Wouters, J., and Moonen, M. (2007). Improving Auditory Steady-State Response Detection Using Independent Component Analysis on Multichannel EEG Data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(7):1220–1230.

Van Dun, B., Wouters, J., and Moonen, M. (2009). Optimal electrode selection for multi-channel electroencephalogram based detection of auditory steady-state responses. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 126(1):254–68.

Van Eeckhoutte, M., Luke, R., Wouters, J., and Francart, T. (2018). Stability of Auditory Steady State Responses Over Time. *Ear and Hearing*, 39(2):260–268.

Vander Werff, K. R. (2009). Accuracy and time efficiency of two ASSR analysis methods using clinical test protocols. *Journal of the American Academy of Audiology*, 20(7):433–452.

Vanvooren, S., Hofmann, M., Poelmans, H., Ghesquière, P., and Wouters, J. (2015). Theta, beta and gamma rate modulations in the developing auditory system. *Hearing Research*, 327:153–162.

Wianda, E. and Ross, B. (2016). Detecting neuromagnetic synchrony in the presence of noise. *Journal of Neuroscience Methods*, 262:41–55.

Wilding, T. S., McKay, C. M., Baker, R. J., and 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 and hearing*, 33(2):267–78.

Zanetti, R. (2013). Desenvolvimento de um sistema embarcado para aquisição de sinais biomédicos. Master's thesis, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

Zanotelli, T., Leite Miranda de Sá, A. M. F., Mendes, E. M. A. M., and Felix, L. B. (2019). Improving the power of objective response detection of evoked responses in noise by using average and product of magnitude-squared coherence of two different signals. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 57(10):2203–2214.

Zurek, P. M. (1992). Detectability of Transient and Sinusoidal Otoacoustic Emissions. *Ear and Hearing*, 13(5):307–310.

Apêndice A

Sistema Multicanais para Aquisição da ASSR

A.1 Considerações Iniciais

O sistema de multicanais para aquisição de biosinais foi desenvolvido no NIAS-UFV. Nas Figuras A.1 e A.2, são mostrados o diagrama geral do sistema e uma foto do sistema após o seu desenvolvimento, respectivamente.

Em resumo, o sistema gera sinais sonoros (*e.g.* tons AM) que são reproduzidos para o voluntário por meio de um transdutor acústico, *e.g.* fones de ouvidos. Concomitantemente à estimulação sonora, os sinais de EEG são registrados por meio de eletrodos conectados a um módulo de aquisição de biosinais que têm o objetivo de amplificar, filtrar e digitalizar os sinais coletados. Os sinais digitalizados são encaminhados para um módulo de processamento, o qual tem o objetivo de aplicar as técnicas de detecção, bem como controlar o sinal de áudio gerado.

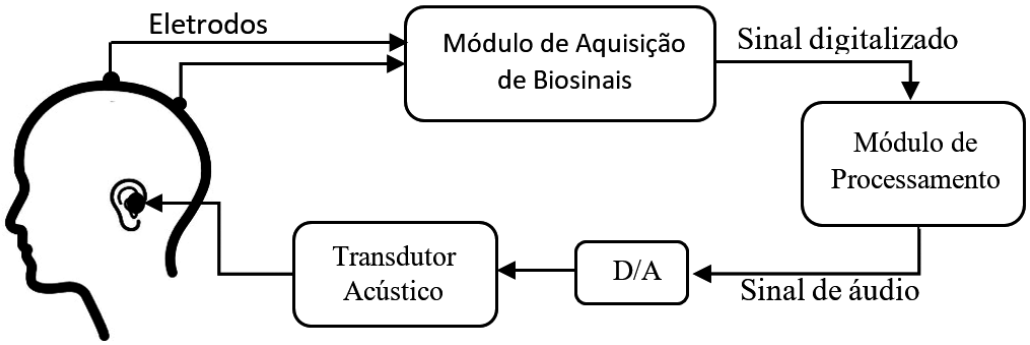


Figura A.1: Diagrama geral do sistema de multicanais para aquisição da ASSR.

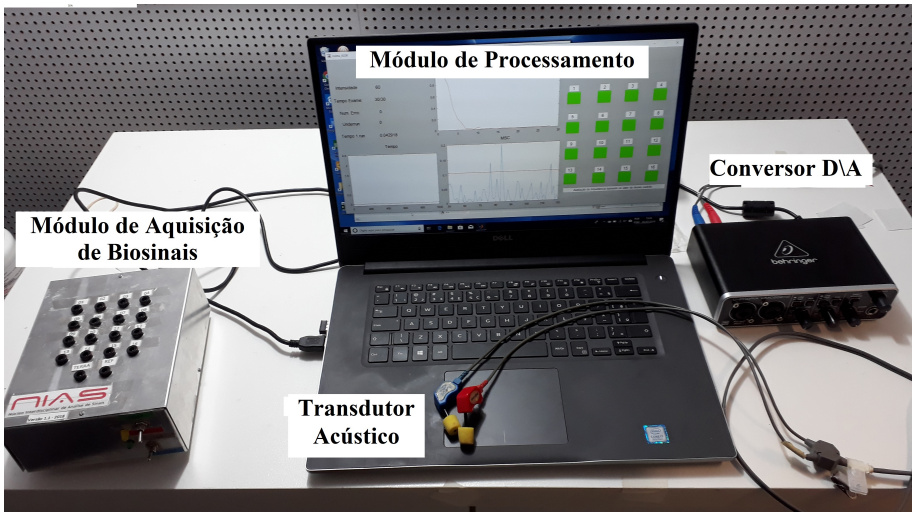


Figura A.2: Sistema Implementado para realizar a audiometria automática usando ASSR.

A.2 Materiais e Métodos

A.2.1 Módulo de Aquisição de Biosinais (NIASv1)

Os componentes utilizados no módulo de aquisição de biosinais (NIASv1) e suas principais características elétricas são mostrados na Tabela A.1. A Figura A.3 mostra o diagrama do sistema de aquisição de biosinais e a tensão de operação de cada um dos componentes. O RHA é responsável pela amplificação e filtragem dos sinais analógicos, sendo capaz de coletar até 16 canais multiplexados em apenas uma saída. Os filtros analógicos passa-alta e passa-baixa do RHA2216 foram ajustados para uma frequência de corte de 0,5 Hz e 300 Hz, respectivamente. O sinal da saída do RHA2216 é encaminhado para a entrada do conversor analógico-digital (A/D) de 24 bits ADS127L01 e os dados digitalizados são encaminhados para o dsPIC33EP64MC202. O dsPIC foi programado para fazer em intervalo de tempo constante as seguintes tarefas: (1) leitura dos dados digitalizados do conversor A/D e encaminhá-los para uma unidade de processamento (*e.g. notebook*) por meio da comunicação RS-232, com velocidade de transmissão de 1 Mbits/segundos em pacotes de 1 byte; (2) Alterar a saída do RHA2216 para a próxima entrada, por meio do controle do multiplexador. Na versão mais recente do *firmware* do dsPIC, essa operação é realizada 16 mil vezes por segundo, o que resulta em uma frequência de amostragem de 1000 Hz por canal.

A composição dos custos para a produção do NIASv1 é mostrado na Tabela A.2, sendo o custo total aproximadamente de R$ 1.961,27. Para comparação, o Eletroencefalografia e Mapeamento Cerebral Modelo Smart (SMART EEG) da empresa nacional EMSA (Rio de Janeiro) custa R$18.500,00 (orçamento obtido diretamente do fornecedor).

Na Figura A.4 é mostrado o módulo de aquisição de biosinais após a confecção do

Tabela A.1: Componentes utilizados no módulo de aquisição de biosinais (NIASv1).

RHA2216	Descrição	Amplificador de instrumentação com 16 entradas analógicas multiplexadas e uma saída
	Filtro passa-baixa	300 Hz (*buterworth* de ordem 3)
	Filtro passa-alta	0,5 Hz (*buterworth* de ordem 1)
	Ganho	200 (não ajustável)
	Máxima entrada diferencial	±5 mV
	Faixa da Tensão de Saída	0,235-2,335 V
	Rejeição em Modo Comum (CMRR)	86 dB ($f = 60Hz$)
	Crosstalk	-78 dB
	Ruído Referido à Entrada	2 μVrms
ADS127LS01	Descrição	Conversor Analógico-Digital (A/D) *sigma-delta* com amostragem simultânea de um canais
	Faixa da entrada analógica	0-2,5V
	Resolução máxima	24 bits
	Máxima frequência de amostragem	512 kps (Mil amostras por segundo)
	Rejeição em Modo Comum (CMRR)	95 dB
dsPIC33EP64MC202	Descrição	Microcontrolador de arquitetura de 16 bits
	Velocidade	70 Mips (Milhões de Instruções por Segundo)

Tabela A.2: Composição dos custos para a produção do Módulo de Aquisição de Biosinais (NIASv1). Na conversão do dólar para o real utilizou o valor de 4,11 (cotação de 15/12/2019).

Descrição	Real (R$)	Dólar ($)
RHA2216	-	259
ADS127LS01	-	13,58
dsPIC33EP64MC202	-	2,12
Resistores, Capacitores e Reguladores (Importados)	-	25
Conectores e Cabos (Nacional)	100	-
Prototipagem da PCI	150	-
Solda dos Componentes	150	-
Custo de Importação (25% do importado)	-	68,67
Total	550	343,37
Total em Real (1$=4,11R$-cotação de 15/12/2019)	**1.961,27**	

circuito impresso. Na confecção da placa, foram utilizadas duas camadas, sendo uma de terra (analógico e digital) e outra de alimentação e sinais. Observa-se que o RHA2216 e ADS12L01 foram soldados em adaptadores SMD para DIP (ver Figura A.5), e esses conectados na placa de biosinais por meio de soquetes torneados a ouro.

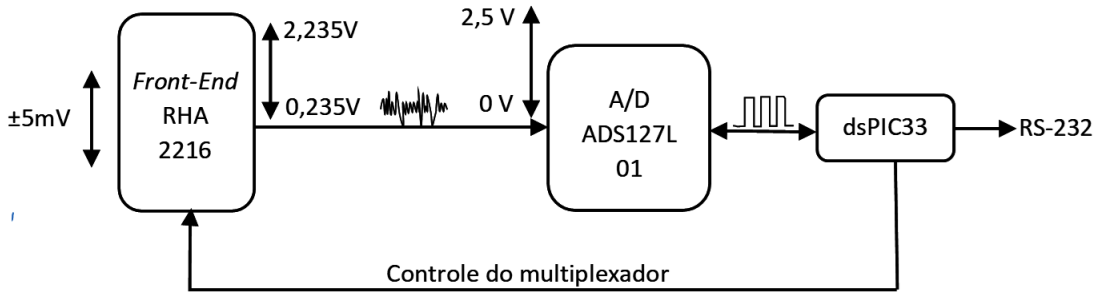
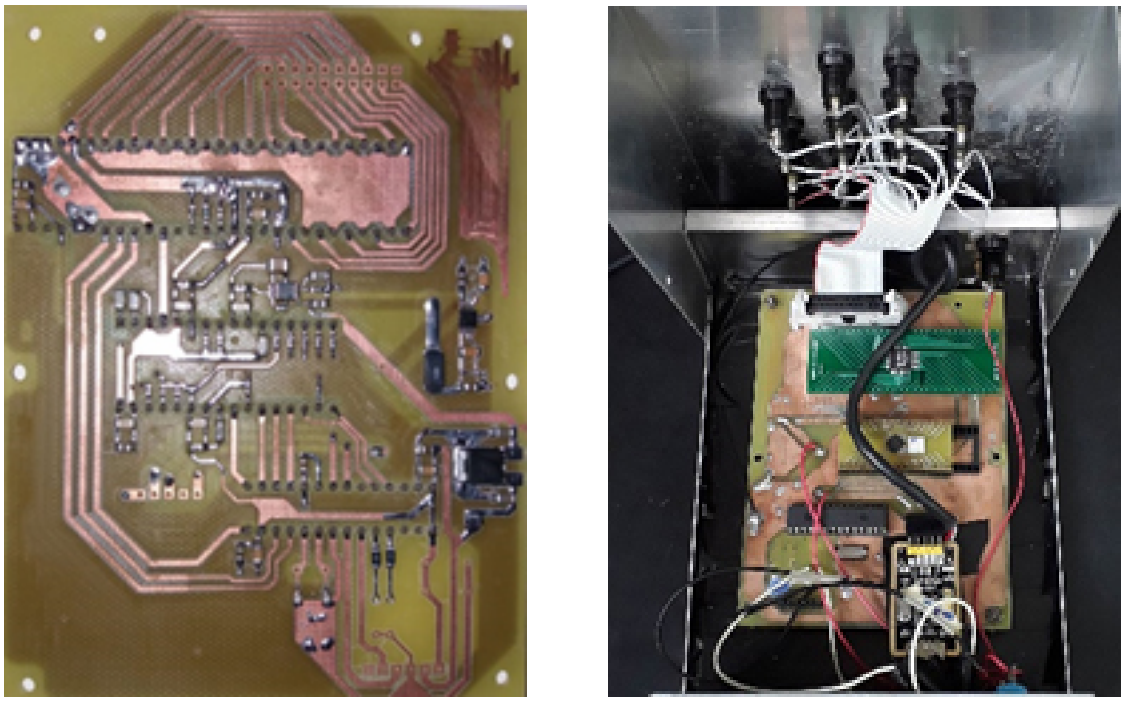
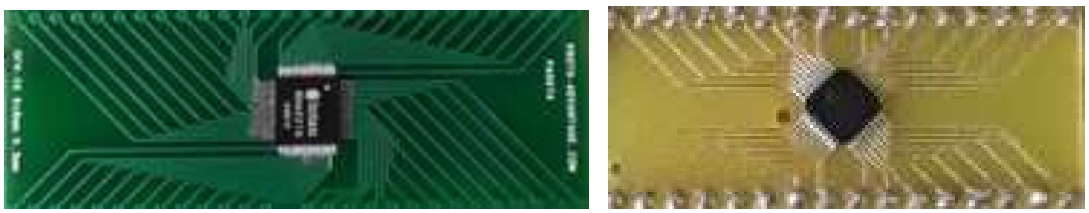


Figura A.3: Diagrama do sistema de aquisição de biosinais (NIASv1). Na Figura são mostradas as faixas de operações de cada componente.



(a) (b)

Figura A.4: Sistema de aquisição de biosinais (NIASv1) (a) Camada interior da placa e (b) Camada superior.



(a) (b)

Figura A.5: Adaptador SMD para DIP (a) RHA2216 e (b) ADS127L01.

A.2.2 Módulo de Processamento

No presente trabalho, utilizou-se como unidade de processamento um *notebook*, sendo desenvolvido um *script* no ambiente Matlab R2016 para execução das seguintes tarefas: (1) leitura e processamento dos sinais de EEG; (2) Geração do sinal sonoro.

Em relação à tarefa (1), os dados enviados pelo sistema de aquisição de sinais são armazenados automaticamente numa memória FIFO (*first in first out*) (mais informações em Soares e Felix (2019)), e o Matlab tem acesso aos dados dessa memória, podendo assim realizar processamentos *online*, como os descritos no Capítulo 6.

Durante à aquisição do sinal de EEG, o sinal de áudio é gerado digitalmente no formado de 24 bits e encaminhado para um *buffer*. O Matlab controla, em segundo plano (*i.e.* sem que ocorra a interrupção das demais funções, *e.g.* aquisição do sinal EEG) o envio dos sinais do *buffer* para o conversor D/A U-PHORIA UMC202HD (Behringer, Willich, ALE). O sinal de áudio pode ser alterado a cada atualização do *buffer*, *e.g.* aumentar ou reduzir sua intensidade sonora, contudo, para que a reprodução do estímulo sonoro seja contínua é necessária a atualização do *buffer* antes do seu total esvaziamento. No sistema atual, a atualização do *buffer* é realizada a cada um segundo.

A.2.3 Parâmetro Estático: Resolução Efetiva

Com objetivo de avaliar o desempenho do módulo de aquisição de biosinais, a Resolução Efetiva (*Effective Resolution* - ER) foi estimada pela seguinte equação (Kester, 2006):

$$ER = log_2 \left(\frac{V_{FS}/ganho}{V_{IRN(RMS)}} \right) (bits), \tag{A.1}$$

onde V_{IRN}(RMS) é o valor RMS do ruído referido à entrada, calculado pelo desvio padrão do sinal de saída do conversor, quando a entrada do sistema está curto-circuitada, V_{FS} é o fundo de escala do conversor A/D que é 2,5 e o ganho igual a 200. O valor na saída do NIASv1, corresponde a tensão de saída do conversor A/D dividida pelo ganho do RHA2216 (*i.e.* se tem X na entrada do sistema a leitura na saída é X), devido a esse fato, V_{FS} na Equação A.1 foi dividido pelo ganho.

A.2.4 Fator de Correção (f_C) da Moduladora

Na avaliação da ASSR evocada por estímulos modulados em amplitude (*e.g.* AM e AM2), para que o espalhamento espectral seja atenuado, é necessário que a frequência de modulação (f_m) tenha um número de ciclos completos na janela temporal utilizada na coleta (John e Purcell, 2008), uma forma de assegurar isto é pelo ajuste da f_m pela expressão (Jiangtao Xi e Chicharo, 1996):

$$f_m = N_{ciclos} \cdot \frac{f_s}{NFFT}, \tag{A.2}$$

onde N_{ciclos} é o número inteiro de ciclos, f_s a frequência de amostragem e $NFFT$ o número de pontos em uma janela. Contudo, em um sistema no qual a geração de áudio e a aquisição de sinais são realizadas em módulos independentes, como o sistema desenvolvido neste trabalho, pode ser que ainda ocorra espalhamento espectral, devido a diferença do *clock* desses dois módulos. Nesse sentido, uma alternativa para compensar essa diferença é a multiplicação da f_m por um fator de correção (f_C). Para isso, conectou-se a saída de áudio diretamente à entrada do módulo de aquisição (Figura A.6), e o f_C foi estimado realizando as seguintes etapas (Antunes *et al.*, 2017):

1. Realizar a coleta durante a apresentação de um sinal senoidal com frequência f_i de longa duração.

2. Após a coleta, encontrar o valor da frequência do sinal coletado, $\hat{f}_i$.

3. Calcular o f_C pela equação, $f_c = f_i/\hat{f}_i$.

.

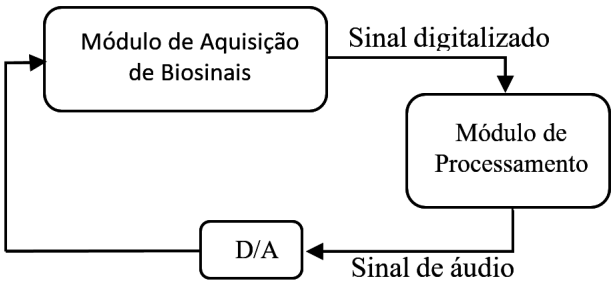


Figura A.6: Diagrama do sistema utilizado para estimação do fator de correção (f_C).

A.2.5 Sinais de EEG

Com o objetivo de avaliar se o sistema é capaz de registar as ASSRs, foi realizada a coleta em sete voluntários com audição normal. Nas coletas foram utilizados 16 canais, como descrito na Seção 3.2.5, com uma frequência de amostragem de 1000 Hz por canal. Foram realizadas duas sessões com duração de 100 segundos para cada voluntário, sendo uma com estimulação múltipla (AM2, quatro frequências por ouvido) e intensidade de 50 dB (detalhes na sessão 3.2.5) e outra sessão sem estimulação (EEG espontâneo). Após as coletas, os sinais foram divididos em janelas de 1 segundo e aplicada a promediação das janelas, seguida pela DFT para análise dos espectros dos sinais coletados pelo sistema de aquisição.

A.3 Resultados e Discussões

A.3.1 Parâmetro Estático: Resolução Efetiva

Na tabela A.3, são mostrados os valores de V_{IRN}(RMS) e EF para cada canal, estimados após 5 minutos de coleta num frequência de amostragem de 1000 Hz por canal. O valor ideal do EF é 24 bits, contudo, o NIASv1 apresentou um valor bem abaixo, em torno de 12 bits. O principal fator para esse valor pequeno do EF, é o ruído de 2 μV apresentado pelo RHA2216 na sua saída (segundo *datasheet* (Intan, 2012)), o qual contribuiu com 74% do valor do ruído. Além disso, os adaptadores SMD para DIP utilizados no RHA2216 e ADS12L01 devem ter contribuído com uma parcela do ruído, pois, inevitavelmente, aumentaram a distância entre esses componentes e os demais, sendo que os *datasheets* de ambos recomendam que os componentes sejam conectados o mais próximo possível.

Tabela A.3: Valor RMS do ruído referido à entrada (V_{IRN}) e resolução efetiva (EF) para cada canal do sistema de coleta de biosinais.

Canal	V_{IRN}(μRMS)	EF (bits)
1	2,32	12,394
2	3,00	12,022
3	2,64	12,207
4	2,93	12,061
5	2,36	12,371
6	2,86	12,096
7	2,72	12,164
8	2,84	12,103
9	3,40	11,844
10	3,06	11,994
11	2,97	12,039
12	2,92	12,063
13	2,69	12,183
14	2,43	12,328
15	2,74	12,155
16	2,57	12,249
Média	**2,77**	**12,142**

A.3.2 Fator de Correção (f_C) da Moduladora

O f_C foi estimado de acordo com a Seção A.2.4 utilizando uma f_i de 80 Hz e 6 minutos de coleta. Na Figura A.7, são mostrados os valores da MSC em função de M (duração de cada janela foi de um segundo), para f_i e após a multiplicação por f_C. Após a correção, o valor da MSC é igual a 1, indicando que o sinal está sincronizado em cada janela temporal.

A.3.3 Sinais de EEG

Na Figura A.8, são mostradas a média geral da amplitude do espectro do EEG espontâneo entre os voluntários e os canais em função da frequência e do número de janelas. A amplitude do ruído diminui com o aumento do número de janelas utilizada na média.

Na Figura A.9, são mostradas a média geral da amplitude das moduladoras em função do número de janelas. No cálculo da média geral, utilizou-se a amplitude no canal Cz das moduladoras com a mesma portadora de todos os voluntários. Na Figura A.10 e A.11, são mostrados os espectros de amplitude dos 16 canais para um voluntário especifico, durante coleta com estimulação e sem estimulação, respectivamente.

Os resultados dessa Seção mostraram que, por meio de técnica de processamento de sinais (promedição e DFT), é possível diferenciar a amplitude da ASSR e o ruído de fundo nos sinais coletados pelo NIASv1. Assim, o NIASv1 pode ser utilizada na pesquisa do limiar eletrofisiológico usando ASSR.

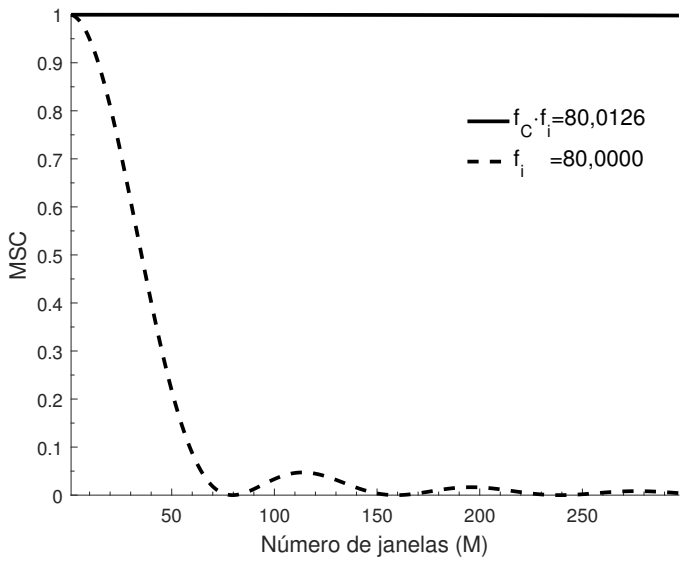


Figura A.7: Valor da MSC em função de número de janelas (M) para um sinal inicial de 80 Hz (linha pontilhada) e após aplicar o fator de correção de 1,000157 (linha contínua), corrigindo a frequência para 80,0126 Hz.

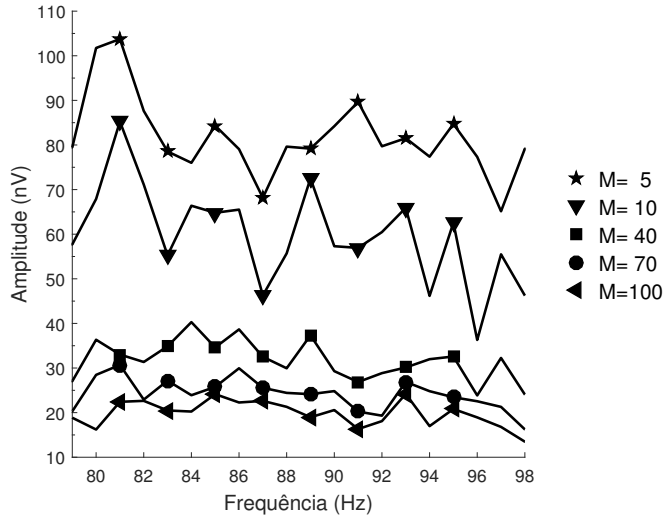


Figura A.8: Média geral da amplitude do espectro (nV) do EEG espontâneo em função da frequência (Hz). Os marcadores indicam as frequências que serão utilizadas para estimulação (Seção 3.2.5). A média geral foi estimada utilizando o espectro médio do EEG espontâneo entre os sete voluntários e 16 canais. Cada janela teve uma duração de 1 segundo.

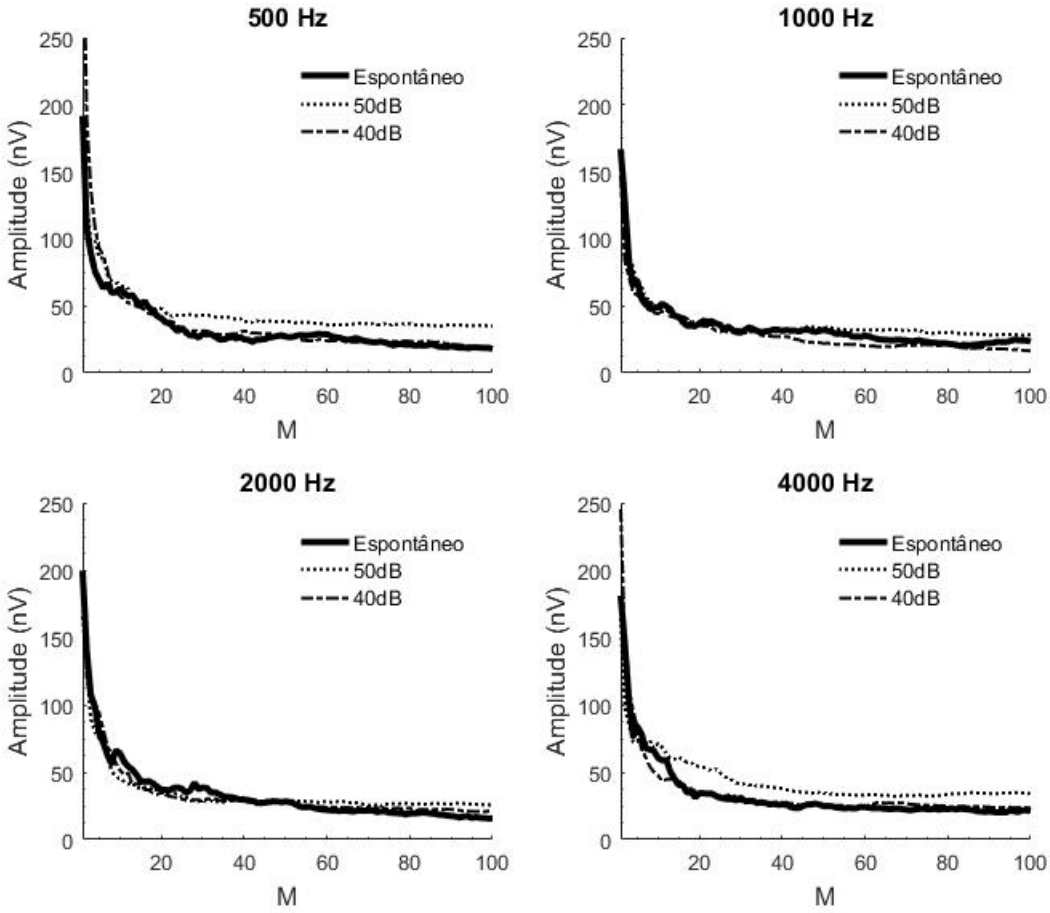


Figura A.9: Média geral da amplitude (nV) das moduladoras em função do número de janelas (M) e da portadora. Na média geral, utilizou a amplitude no canal Cz das moduladoras com a mesma portadora de todos os voluntários.

A.4 Trabalhos Futuros

Seguem algumas futuras melhorias a serem realizadas no sistema de coleta:

• Troca do conversor AD127L01 para o LTC2368-24.

• Substituir a comunicação RS-232 para ethernet.

• Estudar a troca do RHA2216 por um outro *front-end* que apresente um menor ruído referido à entrada.

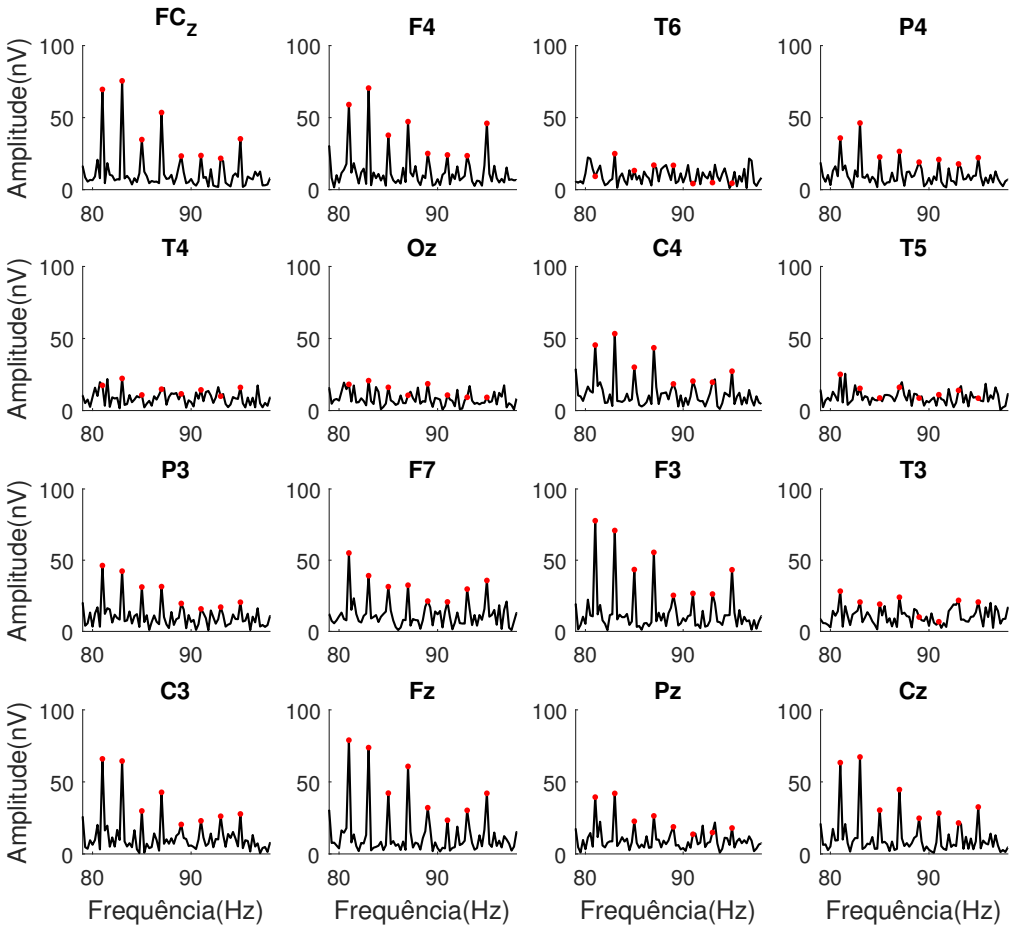


Figura A.10: Espectro de amplitude (nV) de um voluntário para os 16 canais durante uma estimulação múltipla de 8 frequências (81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95 Hz) com intensidade sonora de 50 dB SPL. O ponto (‘ · ’) indica as frequências de estimulação.

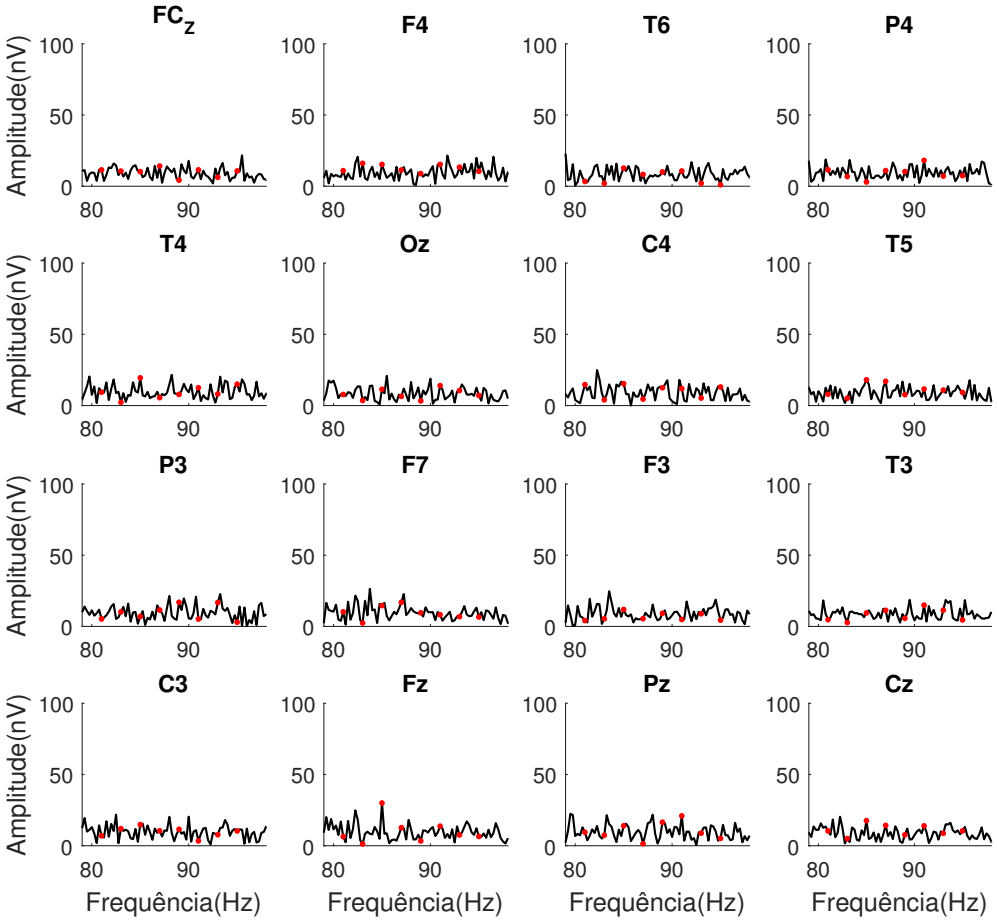


Figura A.11: Espectro de amplitude (nV) de um voluntário para os 16 canais durante o EEG espontâneo. Para efeito de comparação o ponto (‘ · ’) indica as frequências utilizadas na estimulação.

Apêndice B

Valor Críticos Teóricos das Técnicas de MORD

Na tabela B.1, são mostrados os valores críticos das técnicas de MORD, quando não são aplicadas técnicas de pré-processamento aos sinais, *e.g.* filtros.

Tabela B.1: Valores críticos das técnicas de MORD quando não é aplicada técnica de pré-processamento aos sinais. M indica o número de janelas, N o número de sinais, L o número de frequências vizinhas e α o nível de significância.

MORD	Valor crítico	Referências
MLFT	$MLFT_{crit} = F_{2N,2NL,\alpha}$	Rocha *et al.* (2016)
MCSM	$MCSM_{crit} = \chi^2_{2,\alpha}/(2M)$	Miranda de Sá e Felix (2003)
MMSC	$MMSC_{crit} = \beta_{N,M-N,\alpha}$	Miranda de Sá *et al.* (2009)
aCSM	$aCSM_{crit} = \chi^2_{2N,\alpha}/(2NM)$	Não publicado

Em Felix *et al.* (2017) a Função da Densidade Acumulada (CDF) sob H_0 da aLFT para $N = 2$ foi obtida pela equação:

$$CDF(z)_{aLFT} = \sum_{j=0}^{L-1}\sum_{k=0}^{L-1}(-1)^{j+k}C_{j,k} \times_2 F_1\left[j+1,k+1;j+k+3;1-2\left(1-\frac{z}{L+z}\right)\right], \tag{B.1}$$

onde

$$C_{j,k} = \exp\{2ln\Gamma(L+1)+2ln\Gamma(k+1)ln\Gamma(j+k+3)-2ln\Gamma(L-j)+ln\Gamma(k_+1)+(j+1)ln\phi+(k+1)\phi\}, \tag{B.2}$$

Γ é a função *gamma* e ${}_2F_1(a;b;c;z)$ é a função *Gauss hypergeometric* para uma variável. O valor crítico para um nível de significância α é obtido encontrando o valor da CDF para $1-\alpha$.

Em Zanotelli *et al.* (2019) a Função de Densidade de Probabilidade (PDF) sob H_0 para a pMSC e aMSC para $N = 2$ foram obtidas de acordo com as equações:

$$PDF(z)_{pMSC} = \frac{(M-1)!^2}{\Gamma(2M-2)} z^{(1-M)}(1-z)^{(2M-3)} \times 2F1\left(M-1,M-1;2M-2;1-\frac{1}{z}\right), \tag{B.3}$$

$$PDF(z)_{aMSC} = \frac{2}{B(1,M-1)^2} 2z \sum_{k=0}^{\infty}\sum_{l=0}^{\infty} \frac{(2-M)_K(2-M)l}{k!l!} \cdot (2z)^{k+l} \cdot I_{k,l}, \tag{B.4}$$

onde

$$I_{k,l} = \begin{cases} B(1+k,1+l) & \text{se } 0 \leq z \leq 1/2, \\ B_{1/z}(1+k,1+l) - B_{1-2/z}(1+k,1+l) & \text{se } z > 1/2, \end{cases} \tag{B.5}$$

B é a função beta e B_z função beta incompleta. A CDF é estimada pela integração das PDF, e o valor crítico para um nível de significância α é obtido encontrando o valor da CDF para $1-\alpha$.

Apêndice C

Escalas da Intensidade Sonora Utilizada em Audiologia

- SPL (*Sound Pressure Level*): Nível de pressão sonora calculado pela expressão

$$\text{dB SPL} = 20 \cdot log_{10}(P/P_0), \tag{C.1}$$

  onde P é a pressão sonora medida e P_0 é 2μ PA (equivale à menor pressão sonora audível pelo ouvido humano).

- HL (*Hearing Level*): Nível de audição de uma determinada população. O valor "0 (zero) dB HL" refere-se a média em dB SPL dos limiares de uma população.

A escala HL pode ser convertida para SPL, de acordo com Instituto Nacional Americano de Padronização (ANSI-S3.6 (1996) para fone $TDH\ Type^a$), adicionando 13,50, 7,50, 9 e 12 dB ao valor em HL para as frequências 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, respectivamente.

Apêndice D

Prova que a H_0 da MMSC Não é Alterada com o Nível de Correlação Entre o Ruído de Fundo

A seguir é demostrado que a H_0 da MMSC não é afetada pelo nível de correlação entre os sinais. Seja $\mathbf{y}[\mathbf{k}] = [y_1[k],y_2[k],\ldots,y_N[k]]^H$ um vetor de N sinais de tempo discreto descorrelacionado, $(E[y_p \cdot y_q] = 0, \forall p \neq q)$, assumindo que $\mathbf{z}[\mathbf{k}] = [z_1[k],z_2[k],\ldots,z_N[k]]^H$ é um sinal correlacionado, dados por

$$\mathbf{z}[k] = \mathbf{A} \cdot \mathbf{y}[k], \tag{D.1}$$

onde $\mathbf{A}$ é uma matriz de mistura N por N. Como a DFT é um operador linear, temos que $\mathbf{Z}(f_0) = \mathbf{AY}(f_0)$, onde $\mathbf{Z}$ e $\mathbf{Y}$ são a DFT de $\mathbf{z}[\mathbf{k}]$ e $\mathbf{y}[\mathbf{k}]$, respectivamente. A MMSC de $\mathbf{z}[\mathbf{k}]$ é obtida pela seguinte equação:

$$MMSC_z(f_0) = \frac{V_z^H(f_0)\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{zz}}^{-\mathbf{1}}(f_0)V_z(f_0)}{M} \tag{D.2}$$

Substituindo $\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{zz}}^{-\mathbf{1}}(f_0) = (\mathbf{A^H})^{-\mathbf{1}}\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{yy}}^{-\mathbf{1}}(f_0)(\mathbf{A^H})^{-\mathbf{1}}$ e $V_z(f_0) = \mathbf{A}V_y(f_0)$, na expressão D.2, temos:

$$MMSC_z(f_0) = \frac{V_y^H(f_0)(\mathbf{A^H})(\mathbf{A^H})^{-\mathbf{1}}\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{yy}}^{-\mathbf{1}}(f_0)\mathbf{A}^{-\mathbf{1}}(\mathbf{A})V_z(f_0)}{M} = \frac{V_y^H(f_0)\hat{\mathbf{S}}_{\mathbf{yy}}^{-\mathbf{1}}(f_0)V_z(f_0)}{M} \tag{D.3}$$

A MMSC de $\mathbf{z}[k]$ e $\mathbf{y}[k]$ são iguais, assim, concluímos que a correlação entre os sinais não afeta a distribuição de H_0.

Apêndice E

Limiares Eletrofisiológicos para Modulação em 80 Hz

A diferença entre os limiares em função das portadoras e ouvido (esquerdo e direto) para cada voluntário são mostradas na Tabela E.1, o tempo de exame é mostrado na Tabela E.2.

Tabela E.1: Diferença entre o limiar eletrofisiológico e tonal por via área obtida pelos 18 voluntários em função da portadora e por ouvido (esquerdo e direito). Na última coluna é a média da diferença para cada voluntário e, nas duas últimas linhas a média e o desvio padrão das colunas, respectivamente. Na audiometria utilizou-se estimulação múltipla (quatro frequências por ouvido) e moduladoras na faixa de 80 Hz.

Voluntário	Esquerdo				Direito				Média
	500	1000	2000	4000	500	1000	2000	4000	
vol.2	10	10	20	15	10	10	15	15	13,3
vol.3	20	5	10	15	20	10	20	20	15,0
vol.4	25	-5	15	20	10	25	5	25	15,0
vol.5	5	25	25	15	5	10	15	25	15,6
vol.6	10	20	15	20	15	15	20	25	17,5
vol.7	15	15	10	20	30	10	20	20	17,5
vol.8	35	10	5	25	25	10	15	20	18,1
vol.9	20	30	10	10	25	25	15	15	18,7
vol.10	30	40	10	5	30	25	5	10	19,4
vol.11	15	15	10	10	35	15	20	35	19,4
vol.12	25	15	10	25	25	20	10	30	20,0
vol.13	25	20	15	25	30	25	0	20	20,0
vol.14	10	30	10	30	20	15	30	25	21,2
vol.15	30	40	20	25	35	10	20	5	23,1
vol.16	35	15	10	25	35	15	25	30	23,7
vol.17	30	25	30	30	30	20	15	25	25,6
vol.18	35	5	20	30	40	25	35	25	26,9
Média	21,9	17,5	14,2	19,7	24,2	16,7	16,9	20,9	**19,0**
STD	9,6	12,6	6,5	7,8	10,0	6,2	8,6	8,3	**4,1**

Tabela E.2: Tempo de Exame para cada voluntário (segunda coluna). Na terceira coluna é mostrado o tempo de sinal excluído devido a remoção de artefato. O tempo devido a remoção de artefato foi computado no tempo de exame.

Voluntário	Tempo de Exame (min)	Remoção de artefato (min)
vol.1	28,50	2,08
vol.2	33,95	3,65
vol.3	33,72	3,55
vol.4	31,38	0,38
vol.5	30,87	1,98
vol.6	31,75	1,08
vol.7	32,07	0,53
vol.8	46,17	7,15
vol.9	33,35	1,23
vol.10	32,07	0,67
vol.11	28,15	0,60
vol.12	31,52	0,05
vol.13	26,47	1,32
vol.14	36,58	0,57
vol.15	33,98	0,82
vol.16	38,38	6,00
vol.17	31,20	0,20
vol.18	30,35	1,92
Média	32,80	1,88
STD	4,38	2,00

Apêndice F

Artigos

Medical & Biological Engineering & Computing
https://doi.org/10.1007/s11517-019-02020-y

ORIGINAL ARTICLE

Improving the power of objective response detection of evoked responses in noise by using average and product of magnitude-squared coherence of two different signals

Tiago Zanotelli[1,2,3] · Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá[4] · Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes[1] · Leonardo Bonato Felix[3]

Received: 24 January 2019 / Accepted: 24 July 2019
© International Federation for Medical and Biological Engineering 2019

Abstract
Objective response detection (ORD) techniques such as the magnitude-squared coherence (MSC) are mathematical methods tailored to detect potentials evoked by an external periodic stimulation. The performance of the MSC is directly proportional to the signal-to-noise ratio (SNR) of the recorded signal and the time spent for collecting data. An alternative to increasing the performance of detection techniques without increasing data recording time is to use the information from more than one signal simultaneously. In this context, this work proposes two new detection techniques based on the average and on the product of MSCs of two different signals. The critical values and detection probabilities were obtained theoretically and using a Monte Carlo simulation. The performances of the new detectors were evaluated using synthetic data and electroencephalogram (EEG) signals during photo and auditory stimulation. For the synthetic signals, the two proposed detectors exhibited a higher detection rate when compared to the rate of the traditional MSC technique. When applied to EEG signals, these detectors resulted in an increase of the mean detection rate in relation to MSC for visual and auditory stimulation of at least 25% and 13.21%, respectively. The proposed detectors may be considered as promising tools for clinical applications.

Keywords Detection · Evoked responses · Magnitude-squared coherence (MSC) · Average coherence · Product coherence

✉ Tiago Zanotelli
tiagoz@ifes.edu.br

Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá
amflms@peb.ufrj.br

Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes
emmendes@cpdee.ufmg.br

Leonardo Bonato Felix
leobonato@ufv.br

1 Graduate Program in Electrical Engineering, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG CEP 31270-901, Brazil

2 Department of Electrical Engineering, Federal Institute of Espírito Santo, São Mateus, ES CEP 29932-540, Brazil

3 Department of Electrical Engineering, Federal University of Viçosa, Viçosa, MG CEP 36570-900, Brazil

4 Biomedical Engineering Program/COPPE, Federal University of Rio de Janeiro, P.O. Box 68510, Rio de Janeiro CEP 21941-972, Brazil

1 Introduction

In the brain, the evoked potential (EP) originated by applying an external periodic stimulation is characterized by a constant amplitude and phase response at the stimulation frequency and its harmonics [1]. Although the potential can be registered by means of EEG, a background signal is also recorded along with it. As this latter signal has generally greater amplitude than the EP itself, the overall signal recorded by the EEG has a low signal-to-noise ratio (SNR) that could make it difficult to identify the EP [2].

An alternative to detecting the EP is the use of objective response detection (ORD) techniques such as the magnitude-squared coherence (MSC) [3], component synchrony measure (CSM) [4], spectral F-test (SFT) [5], Hotteling T^2 test [6, 7], and q-sample test [8]. The ORDs are mathematical methods that are based on rejection of the null hypothesis (H_0) to assess the presence of response [9, 10]. The presence of response is declared when the value of the ORD estimate exceeds the

Published online: 09 August 2019

INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY
2019, VOL. 58, NO. 9, 598–603
https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1610910

TECHNICAL REPORT

Automated detection of auditory response: applying sequential detection strategies with constant significance level to magnitude-squared coherence

Felipe Antunes[a,b], Tiago Zanotelli[c] and Leonardo Bonato Felix[a,b]

[a]Graduate Program in Electrical Engineering, Federal University of São João del-Rei, São João del-Rei, MG, Brazil; [b]Department of Electrical Engineering, Federal University of Viçosa, Viçosa, MG, Brazil; [c]Federal Institute of Education Science and Technology of Espírito Santo, São Mateus, ES, Brazil

ABSTRACTS

Objective: The detection of the auditory steady-state responses is usually performed by an appropriate objective response detector applied to stimulus-related epochs of the raw electroencephalogram (EEG). In order to improve the detection time, sequential detection strategies are usually used. These multiple tests strategies increase the probability of mistakenly detecting a response. The aim of this study was to develop strategies to determine the critical values for the sequential detection strategies based on constant significance level tests.

Design: Extensive Monte Carlo simulations were used to test these strategies for the magnitude-squared coherence (MSC) detector. The performances of these strategies were compared with previous works found in the literature.

Study sample: All strategies were applied to synthetic and real EEG datasets.

Results: The strategies ensure the desired significance level at the end of the sequential detection strategy. The simulated results are in accordance with the real data results.

Conclusions: For the MSC detector, where the critical value depends on the number of epochs, the proposed sequential detection strategies obtain better performance regarding test time and detection rate, but worse overall detection rate compared to applying a test only once.

ARTICLE HISTORY
Received 6 February 2019
Revised 3 April 2019
Accepted 10 April 2019

KEYWORDS
auditory steady-state response; magnitude-squared coherence; multiple testing; critical values

Introduction

In recent years, Auditory Steady-State Reponses (ASSRs) has been used to estimate hearing thresholds (eg., John et al. 2004; Korczak et al. 2012; Panahi, Jafari, and Hasani 2014; Israelsson, Bogo, and Berninger 2015; Resende et al. 2015). The ASSR can be evoked by Amplitude-modulated (AM) tones and this kind of stimulation is adequately frequency-specific, which is an advantage in comparison to Auditory Brainstem Response (ABR). Furthermore, the presence of ASSRs can be inferred by Objective Response Detection (ORD) techniques, thus allowing an evaluation of the responses without the subjective interference of patients and evaluators. Some examples of ORDs include: Spectral F Test (SFT) (Fisher 1929), Component Synchrony Measure (CSM) (Fridman et al. 1984), Magnitude-Squared Coherence (MSC) (Dobie and Wilson 1989), Hotteling T^2 test (Valdes et al. 1997) and q-sample test (Cebulla, Stürzebecher, and Elberling 2006). The ORD tools are statistical methods, which are based on the rejection of the Null Hypothesis (H_0) to evaluate the presence of the response (Kay 1998), where H_0 is defined as the absence of response and the Alternative Hypothesis (H_1) defined as the presence of response. The rejection of H_0 is performed by comparing the estimate of the ORD technique with the critical value associated with its H_0 distribution for a significance level α.

Regarding the detection of ASSR, the ORD techniques are applied in stimulus-related epochs of the raw electroencephalogram (EEG). One way to perform the ORD is to apply the test only once at the end of the EEG recording session and using all available data epochs. However, this procedure poses a paradox: a) if a small number of epochs is used, then small responses may not be detected (just as in the case of basic response/signal averaging with too few epochs sampled). b) if a large number of epochs is chosen, then the examination can last longer than necessary if there are responses that could be detected with fewer epochs.

In order to use as few EEG epochs as possible without losing detection power, some researchers have suggested the application of ORD using a sequential detection strategy (SDS) (Stürzebecher, Cebulla, and Elberling 2005; D'Haenens et al. 2010; Torres Fortuny et al. 2011). In this case, the ORD test should be applied as soon as a predefined number of epochs become available. In other words, firstly it is necessary to define an ORD technique to be used in SDS. Thus, if no response is detected in this first step, a new predefined number of epochs (defined as step width) is collected and the test is performed again. This procedure is repeated until a response is detected or a predefined maximum number of epochs is reached. If the critical value of the test is not adjusted to correct for multiple comparisons, this stepwise procedure has the advantage of reducing the detection time, but also increases the probability of false rejection of the null hypothesis (Stürzebecher, Cebulla, and Elberling 2005).

An alternative to avoid the problem of repeated testing is to apply the correction of the significance level using the methods of Šidák or Bonferroni (Hochberg and Tamhane 1987).

CONTACT Felipe Antunes felipe.a.antunes@ufv.br Av. Peter Henry Rolfs, sn, Campus Universitário, Viçosa, MG, CEP 36570-900, Brazil.
© 2019 British Society of Audiology, International Society of Audiology, and Nordic Audiological Society

INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY
https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1728402

TECHNICAL REPORT

Faster automatic ASSR detection using sequential tests

Tiago Zanotelli[a,b], Felipe Antunes[c], David Martin Simpson[d], Eduardo Mazoni Andrade Marçal Mendes[a], and Leonardo Bonato Felix[d,e]

[a]Department of Electrical Engineering, Graduate Program in Electrical Engineering, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; [b]Federal Institute of Education Science and Technology of Espírito Santo-São Mateus, São Mateus, Brazil; [c]Department of Electrical Engineering, Federal Institute of Education Science and Technology of Minas Gerais-Ipatinga Advanced Campus, Ipatinga, Brazil; [d]Institute of Sound and Vibration and Research, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; [e]Department of Electrical Engineering, Federal University of Viçosa, Viçosa, Brazil

ABSTRACT

Objective: Objective Response Detection (ORD) can be used for auditory steady-state response (ASSR) detection. In conventional ORD methods, the statistical tests are applied at the end of data collection ('single-shot tests'). In sequential ORD methods, statistical tests are applied repeatedly, while data is being collected. However, repeated testing can increase False Positive (FP) rates. One solution is to infer that response is present only after the test remains significant for a predefined number of consecutive detections (NCD). Thus, this paper describes a new method for finding the required NCD that control the FP rate for ASSR detection.

Design: NCD values are estimated using Monte Carlo simulations.

Study sample: ASSR signals were recorded from 8 normal-hearing subjects.

Results: The exam time was reduced by up to 38.9% compared to the single-shot test with loss of approximately 5% in detection rate. Alternatively, lower gains in time were achieved for a smaller (non-significant) loss in detection rate. The FP rates at the end of the test were kept at the nominal level expected (1%).

Conclusion: The sequential test strategy with NCD as the stopping criterion can improve the speed of ASSR detection and prevent higher than expected FP rates.

ARTICLE HISTORY
Received 30 November 2018
Revised 31 January 2020
Accepted 6 February 2020

KEYWORDS
Auditory steady-state response; objective response detection; sequential testing; stopping criteria; number of consecutive detections

Introduction

Auditory evoked potentials (AEPs) can be defined as a change in neural activity in response to acoustic stimuli (Picton 2013). Transient responses are evoked by auditory stimuli administered at a slow repetition rate, such that the response to one stimulus ends before the next stimulus starts (Stapells 2011). When auditory stimuli are administered at a sufficiently high repetition rate, these responses are superimposed (Rance 2008) and are then known as auditory steady-state responses (ASSRs). The ASSRs are usually obtained by electroencephalography (EEG) and can be used for the non-invasive assessment of hearing impairments (Picton et al. 2003; Korczak et al. 2012; Seidel et al. 2015; Resende et al. 2015; Israelsson, Bogo, and Berninger 2015; Sininger et al. 2018). This is particularly important for patients who cannot (or will not) provide the behavioural responses used in conventional hearing tests (e.g. pure-tone audiometry), e.g. infants and the cognitively impaired.

The ASSR is usually evoked by Amplitude-Modulated (AM) tones, and results in an increase in amplitude of the EEG at the modulation frequency, compared to no stimulation or adjacent frequencies. In addition, the stimulation leads to phase locking of the EEG at the modulation frequency. The amplitude and phase of the modulation frequency can be obtained by applying the Fast Fourier Transform (FFT) to the EEG data, after which the presence or absence of an ASSR can be inferred by using techniques known as objective response detection (ORD) methods, applied at the modulation frequency (and/or its harmonics). These ORD techniques utilise statistical methods (hypothesis tests) to test for the presence of a response. There are many different ORD techniques, such as Hotelling's T^2 (Mijares et al. 2013; Vanheusden et al. 2019), spectral F-test (Fisher 1929), q-sample (Cebulla, Stürzebecher, and Elberling 2006), T_{CIRC} (Victor and Mast 1991), component synchrony measure (CSM) (Fridman et al. 1984), or magnitude-squared coherence (MSC) (Dobie and Wilson 1989). The ASSR is considered to be present when the value of the estimated ORD parameter exceeds a critical value (or the p-value drops below the significance level), otherwise, the ASSR is considered to be either absent or too weak to be detected. The critical value is derived from the detector's distribution under the null hypothesis (H_0) (i.e. absence of a response) for a desired significance level α. False Positives (FPs, or type I error) arise when H_0 is true, but a response is 'detected'. By definition, α is the probability of obtaining a FP (if the test is performing according to theory, when all assumptions are justified). It is thus desirable to keep α low, but this increases the probability of failing to detect a response when present (False Negatives or type II error), i.e. it decreases the sensitivity of the test (Kay 1998). These statistical ORD tests are 'objective' in allowing the automatic assessment of an ASSR test without subjective (e.g. visual) input from an assessor (John et al. 2002; Lins and Picton 1995; Van der Reijden, Mens, and Snik 2004).

CONTACT Tiago Zanotelli tiagoz@ifes.edu.br Department of Electrical Engineering, Federal Institute of Espírito Santo, CEP 29932-540, São Mateus, ES, Brazil
© 2020 British Society of Audiology, International Society of Audiology, and Nordic Audiological Society

DETERMINAÇÃO AUTOMÁTICA DE CRITÉRIO DE PARADA PARA TESTES REPETITIVOS USANDO A MAGNITUDE QUADRÁTICA DE COERÊNCIA

T. Zanotelli*,*** L. B. Felix ** E.M.A.M. Mendes * e M.F.S. Barroso****

*Centro de Tecnologia e Pesquisa em Magneto Ressonância (CTPMAG), Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica/UFMG, Belo Horizonte, Brasil
** Departamento de Engenharia Elétrica/UFV, Viçosa, MG, Brasil
*** Instituto Federal do Espírito Santo, São Mateus, ES, Brasil
****Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica/UFSJ, São João Del Rei, MG, Brasil
e-mail: tiagoz@ifes.edu.br

Resumo: A detecção das Respostas Auditivas em Regime Permanente (ASSR) tem sido utilizada na estimação de um perfil audiométrico fisiológico abrangente, beneficiando pacientes com problemas cognitivos. A presença ou ausência de resposta podem ser inferidas pelas Técnicas de Detecção Objetiva (ORD). Em exames clínicos, deseja-se um tempo mínimo de exame e, para isso pode-se utilizar as ORDs enquanto a coleta de sinais é realizada. No entanto a utilização repetitiva das ORDs durante o exame pode levar ao aumento da taxa de falsos positivos em relação à aplicação de uma única vez da técnica. Uma alternativa para contornar esse problema, é definir a presença da ASSR, quando a ORD detectar a presença de resposta em um número de vezes seguido de testes (*NT*). Assim, o objetivo desse trabalho foi determinar o valor de *NT* que assegure um nível de significância igual 5%, em função do número máximo de vezes que se aplicará a ORD (NT_{MAX}). A técnica de detecção utilizada foi a Coerência de Magnitude Quadrática (MSC) e para estimar os resultados utilizou-se o método de Monte Carlo (30.000 iterações). Os resultados obtidos mostraram que *NT* pode ser determinado por meio de uma equação linear, com coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado) de 0,9977.
Palavras-chave: EEG, ASSR, MSC, Detecção.

Abstract: *Detection of Auditory Steady-State Responses (ASSR) has been used in the estimation of a comprehensive physiological audiometric profiles, benefiting patients with cognitive problems. The presence or absence of response can be inferred by using techniques of Objective Response Detection (ORD). In clinical tests, where the minimum test time is required, ORDs can be applied while collecting signals. However, the repetitive use of ORDs can lead to increased false positive rates. An alternative to solve this problem is to define the presence of an ASSR, when the ORD detects the presence of response, without a break, for a number of tests (NT). The objective of this study was to determine the value of NT, with a significance level of 5% as function of the maximum number of ORD tests, (NT_{MAX}). The detection technique used was the so-called Magnitude-Squared Coherence (MSC). To estimate the results the Monte Carlo Method (30,000 interactions) was used. The results showed that NT can be estimated by a linear equation with adjusted coefficient of determination (R^2 adjusted) of 0.9977.*
Keywords: *EEG, ASSR, MSC, Detection.*

Introdução

Os Potenciais Evocados Auditivos (PEA) constituem uma das opções para o diagnóstico precoce das perdas auditivas, e podem ser coletados por meio de eletrodos posicionados no escalpo (sinais de eletroencefalograma – EEG) [1]. O PEA é o registro da atividade bioelétrica eliciada por um estímulo sonoro. Quando esses estímulos são apresentados com uma taxa de repetição suficientemente alta, *i.e.* de forma que as resposta dos estímulos se sobrepõem, as componentes espectrais discretas da respostas apresentam amplitude e fase constantes [2]. Essas respostas representam o alcance do equilíbrio de excitabilidade neuronal e são conhecidas como Respostas Auditivas em Regime Permanente (*Auditory Steady-State Responses*– ASSR) [3-4].

Em aplicações clínicas as ASSRs são utilizadas para estimação do limiar auditivo fisiológica, beneficiando pacientes com problemas cognitivos, ou que não querem responder, ou que não podem responder (*e.g.* neonatos) [5-6]. Em particular, os registros das ASSRs evocadas por sinais modulados em amplitude e/ou frequência, apresentam uma energia na faixa da frequência da moduladora e seus harmônicos. Assim, as ASSRs podem ser inferidas usando as Técnicas de Detecção Objetivas de respostas (*Objective Response Detection* - ORD) [3,5], e os resultados analisados de maneira objetiva e automática no domínio da frequência [5,7-8].

As ORDs são métodos matemáticos, que se baseiam na rejeição da Hipótese Nula (H_0) para avaliar a presença de resposta [9]. Considera-se a resposta presente quando os valores da estimativa das técnicas de detecção excedem o valor crítico obtido da distribuição de probabilidades para H_0 e uma taxa de falsos positivos α (nível de significância).

Predicting Optimal Stopping Criterion for Automatic Detection Using Magnitude-Squared Coherence: Application to EEG During Auditory Stimulation

Tiago Zanotell[1,3], Leonardo B. Felix[2] and Eduardo M.A.M. Mendes[1]

[1]*Graduate Program in Electrical Engineering, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.*
[2]*Department of Electrical Engineering, Federal University of Viçosa, Viçosa, Brazil*
[3]*Department of Electrical Engineering, Federal Institute of Espírito Santo, São Mateus, Brazil*

***Abstract*— Detection of Auditory Steady-State Responses (ASSR) has been used in the estimation of comprehensive physiological audiometric profiles to help patients with cognitive problems. The presence or absence of response can be inferred using techniques for Objective Response Detection (ORD). In clinical tests, where the minimum test time is required, ORD techniques can be applied while the relevant signals are being collected. However, the repetitive use of such techniques can increase false positive rates. An alternative solution to this problem is to define the presence of an ASSR only when the ORD technique detects the presence of response for a number of consecutive tests (NCT). The aim of this study is, therefore, to determine the value of NCT, with a significance level of 5%, as function of the parameters of the detection protocol used in the experiment. To this end, the detection technique considered in this work is the Magnitude-Squared Coherence (MSC) together with the Monte Carlo Method (30,000 replications). The results of applying such a technique shows that the value of NCT can be estimated using a simple linear regression equation with adjusted coefficient of determination (R_2 adjusted) of 0.9651. To demonstrate the usefulness of the proposed methodology, the value of NCT is estimated for a set of EEG signals for different protocols and the results show that the false alarm rates are less than 5%.**

***Keywords*— EEG, MSC, number of consecutive tests.**

***Resumen*— La detección de Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable (ASSR) ha sido utilizada en la estimación de perfiles audiométricos fisiológicos integrales, beneficiando pacientes con problemas cognitivos. La presencia o ausencia de esta respuesta se puede inferir utilizando técnicas de detección de respuesta objetiva (ORD). Las técnicas ORD pueden ser utilizadas mientras se registran las señales de electroencefalografía (EEG) con el objetivo de disminuir el tiempo de los exámenes clínicos, sin embargo, el uso repetitivo de estas técnicas puede llevar a un aumento de las tasas de falsos positivos. Una alternativa para contener este problema es definir una presencia de ASSR, cuando una ORD detectar una presencia de respuesta para el número de pruebas consecutivas (NCT). Este trabajo tuvo como objetivo determinar el valor de NTC significativo al 5% en función de los parámetros del protocolo de detección. La técnica ORD utilizada fue la Magnitud Cuadrada de la Coherencia (MSC). Para estimar los resultados se utilizó el método de Monte Carlo (30.000 interacciones). Los resultados mostraron que el NCT puede estimarse mediante una ecuación lineal con coeficiente de determinación ajustado (R_2 ajustado) de 0,9651. La ecuación utilizada en las señales de EEG para diferentes protocolos obtuvo tasas de falsas alarmas inferiores al 5%. El NCT estimado en señales de EEG para diferentes protocolos obtuvo tasas de falsas alarmas de menos del 5%.**

***Palabras clave*—EGG, MSC, número de pruebas consecutivas.**

I. Introduction

Auditory Evoked Potentials (AEP) are one of the options for auditory loss premature diagnosis and can be collected through electroencephalogram (EEG) exams [1]. They are the record of the bioelectric activity triggered by sound stimuli. When these stimuli are produced with a high enough repetition rate, so that the stimuli responses overlap, the spectral components of the response have constant amplitude and phase [2]. These responses represent the excitability equilibrium reached by the neurons and they are known as Auditory Steady-State Responses (ASSR) [3].

In particular, records of ASSRs evoked by amplitude modulated signals show an energy increase on the band of the modulator and its harmonics. Thus, ASSRs might be inferred using Objective Response Detection (ORD), and the results could be objectively and automatically analyzed in the frequency domain [4]–[6].

ORD techniques (ORDs) consist of mathematical methods based on null hypothesis (H0) of rejection to indicate the

Contact: Tiago Zanotell, Federal Institute of Espírito Santo. BR 101, São Mateus, ES, Phone + 55273767-7000, *tiagoz@ifes.edu.br*