

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

CLUJ-NAPOCA 2016



EDITURA MEDICALĂ
UNIVERSITARĂ
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ NAPOCA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Studiul comparativ al otoemisiunilor
acustice tranzitorii și al produșilor de
distorsiune în screeningul auditiv
neonatal și în evaluarea audiologică a
adușilor**

Doctorand **Mirela Cristina Stamate**

Conducător de doctorat Prof.dr.dr.H.c.**Marcel Cosgarea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
1. Embriologia, anatomia și fiziologia aparatului auditiv	19
1.1. Embriologia urechii	19
1.2. Anatomia urechii	19
1.2.1. Anatomia urechii externe	19
1.2.2. Anatomia urechii medii	20
1.2.3. Anatomia urechii interne	20
1.3. Fiziologia cohleară	21
1.4. Aspecte morfofuncționale ale aparatului auditiv la nou-născuți	22
1.4.1. Dezvoltarea urechii externe	22
1.4.2. Dezvoltarea urechii medii	22
1.4.3. Dezvoltarea urechii interne	23
2. Otoemisiunile acustice	25
2.1. Istoricul otoemisiunilor acustice	25
2.2. Generarea otoemisiunilor acustice	25
2.2.1. Modele cohleare	25
2.2.2. Procesul generării otoemisiunilor acustice	26
2.2.3. Testarea propriu-zisă	28
2.2.3.1. Tehnica înregistrării otoemisiunilor acustice	28
2.2.3.2. Sursele de eroare	29
2.3. Clasificarea otoemisiunilor acustice	30
2.3.1. Otoemisiunile acustice spontane	30
2.3.2. Otoemisiunile acustice evocate	30
2.3.2.1. Otoemisiunile acustice tranzitorii	31
2.3.2.2. Producții de distorsiune	31
2.3.2.3. Otoemisiunile acustice de frecvență susținută	32
2.3.2.4. Supresia otoemisiunilor acustice	32
2.3.2.5. Otoemisiuni acustice presurizate	33
2.4. Aplicațiile otoemisiunilor acustice	33
2.4.1. Screeningul auditiv	33
2.4.2. Aprecierea statusului urechii medii	35
2.4.3. Aprecierea statusului cohlear	35
2.4.4. Direcții de cercetare	36
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	37
1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Metodologie generală	40
2.1. Study design	40
2.2. Loturi de pacienți	40
2.3. Echipamente, stimuli și tehnici utilizate	41
2.3.1. Audiograma tonală liminară	41
2.3.2. Timpanometria, reflexul stapedian și reflex decay testul	42
2.3.3. Otoemisiunile acustice	43
2.4. Analiza statistică	44

3. Studiul 1 - Studiul comparativ al otoemisiunilor acustice tranzitorii și al produșilor de distorsiune utilizați în screeningul auditiv neonatal	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	46
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	47
3.4.1. Demografia lotului de studiu	47
3.4.2. Analiza OAE în funcție de valoarea SNR-ului și de numărul de frecvențe	48
3.4.3. Analiza OAE conform criteriului de screening auditiv	50
3.4.4. Analiza OAE utilizând metoda k-means	51
3.5. Discuții	51
3.6. Concluzii	54
4. Studiul 2 - Studiul otoemisiunilor acustice în screeningul auditiv neonatal al populației gemelare	55
4.1. Introducere	55
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	56
4.3. Material și metodă	57
4.4. Rezultate	57
4.4.1. Demografia lotului de studiu	57
4.4.2. TEOAE	58
4.4.3. DPOAE	59
4.5. Discuții	60
4.6. Concluzii	61
5. Studiul 3 - Validarea chestionarului de satisfacție al părinților privind programul de screening auditiv neonatal în limba română	63
5.1. Introducere	63
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	64
5.3. Material și metodă	64
5.3.1. Chestionarul de satisfacție al părinților privind programul de screening auditiv neonatal	65
5.3.2. Analiza statistică	65
5.4. Rezultate	66
5.4.1. Rezultate generale	66
5.4.2. Evaluarea psihometrică a chestionarului	68
5.5. Discuții	69
5.6. Concluzii	71
6. Studiul 4 - Studiul otoemisiunilor acustice tranzitorii și al produșilor de distorsiune în evaluarea audiologică a populației adulte - analiza univariată	73
6.1. Introducere	73
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	74
6.3. Material și metodă	74
6.4. Rezultate	75
6.4.1. Rezultate generale	75
6.4.1.1. Audiometria tonală liminară	75
6.4.1.2. TEOAE	76
6.4.1.3. DPOAE	78
6.4.2. Analiza univariată a OAE pentru grupul 1	79

6.4.3. Analiza univariata a OAE pentru grupul 2	80
6.5. Discuții	82
6.6. Concluzii	85
7. Studiul 5 - Studiul comparativ al otoemisiunilor acustice tranzitorii și al produșilor de distorsiune la pacienții cu auz normal și cu hipoacuzie neurosenzorială - analiza multivariată	87
7.1. Introducere	87
7.2. Ipoteza de lucru/obiective	88
7.3. Material și metodă	88
7.4. Rezultate	89
7.4.1. Rezultate generale	89
7.4.1.1. Audiometria tonală liminară	89
7.4.1.2. TEOAE	90
7.4.1.3. DPOAE	90
7.4.2. Performanța OAE	90
7.4.2.1. Prima analiză multivariată	90
7.4.2.2. A doua analiză multivariată	92
7.4.2.3. A treia analiză multivariată	95
7.5. Discuții	97
7.5.1. Limitele studiului	100
7.6. Concluzii	100
8. Studiul 6 - Studiu comparativ al otoemisiunilor acustice înregistrate la nou-născuți și sugari și adulți, cu auz normal	101
8.1. Introducere	101
8.2. Ipoteza de lucru/obiective	102
8.3. Material și metodă	102
8.4. Rezultate	102
8.4.1. TEOAE	103
8.4.2. DPOAE	105
8.4.2.1. Amplitudinea DPOAE	106
8.4.2.2. DPOAE-zgomotul de fond	107
8.4.2.1. DPOAE SNR	108
8.5. Discuții	111
8.6. Concluzii	113
9. Concluzii generale	115
10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	119
REFERINȚE	121
ANEXE	141

Cuvinte cheie: celule ciliate externe, otoemisiuni acustice tranzitorii, produși de distorsiune, screening auditiv neonatal, hipoacuzie neurosenzorială, audiograma tonală, receiver operating curve, chestionarul de satisfacție parentală.

INTRODUCERE

Fenomenul otoemisiunilor acustice reprezintă un instrument relativ nou pentru diagnosticul audiologic. Otoemisiunile acustice reprezintă o metodă noninvasivă, obiectivă, de scurtă durată care permite aprecierea funcționării celulelor ciliate externe. Teza de față își propune să analizeze

performanța otoemisiunilor acustice evocate, utilizată drept metodă de diagnostic audiologic, atât în screeningul auditiv neonatal, cât și pentru evaluarea pacienților adulți.

Structura acestei teze include o primă parte, axată pe stadiul actual al cunoașterii temei propuse și o a doua parte privitoare la contribuția personală. Stadiul actual al cunoașterii face un rezumat al datelor legate de istoricul otoemisiunilor acustice, mecanismul de generare, tehnica înregistrării, clasificarea, aplicațiile clinice, avantajele și dezavantajele acestora. Comparația dintre otoemisiunile acustice tranzitorii și produșii de distorsiune implică recapitularea unor date legate de: stimulul utilizat pentru evocarea acestora, mecanismul de generare, informații legate de gama frecvențială specifică fiecărei metode.

Contribuția personală este structurată în cinci studii, care și-au propus să analizeze performanța celor două tipuri de otoemisiuni acustice. Studiile legate de screeningul auditiv neonatal, cuprinse în această teză de doctorat, au fost efectuate pe populația pediatrică generală și gemelară, în vârsta de maxim 6 luni și au avut scopul de a analiza comparativ rezultatele screeningului auditiv neonatal prin utilizarea celor două tipuri de otoemisiuni acustice. Studiul efectuat pe populația pediatrică gemelară a comparat rezultatele screeningului auditiv neonatal al populației gemelare cu cele obținute de populația generală, de nou-născuți unici, având scopul de a evidenția relația între sarcina gemelară și hipoacuzia congenitală, fapt foarte puțin studiat în literatura de specialitate. Pe lângă oferirea unor date despre variațiile hipoacuziei între diferite populații, screeningul auditiv neonatal ar trebui să prezinte instrumente de evaluare a eficacității acestuia, motiv pentru care a fost inclus studiul de validare al chestionarului de satisfacție parentală privind screeningul auditiv neonatal în limba română, chestionar care permite evaluarea și îmbunătățirea programului de screening auditiv. Studiile efectuate pe populația generală adultă au analizat relația dintre cele două tipuri de otoemisiuni acustice și pragul audiometric în vederea aprecierii gradului de predicție al otoemisiunilor acustice asupra auzului fiecărei urechi (normal sau patologic), utilizând analize statistice univariate și multivariate. Ceea ce aduce nou această teză de doctorat este raportarea performanței otoemisiunilor acustice la pragul auditiv, calculat drept media aritmetică pe frecvențele cuprinse între 1–4 kHz, celelalte studii analizând performanța otoemisiunilor acustice în funcție de pragul audiometric înregistrat pe fiecare frecvență. Un alt aspect incitant în literatura de specialitate și relativ puțin studiat este reprezentat de comparația rezultatelor obținute prin măsurarea otoemisiunilor acustice, pe același lot de pacienți (populație pediatrică și adultă), cu auz normal, comparație care vizează diferențele de funcționare ale urechii interne, existente între cele două populații.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Studiul comparativ al otoemisiunilor acustice tranzitorii și al produșilor de distorsiune utilizați în screeningul auditiv neonatal

Scop. Obiectivul specific legat de screeningul auditiv neonatal în populația pediatrică generală este reprezentat de evaluarea comparativă a performanței celor două tipuri de otoemisiuni acustice în detectarea hipoacuziei congenitale și efectele variației valorii SNR-ului și a numărului de frecvențe, pe care sunt înregistrate otoemisiunile acustice, asupra rezultatelor screeningului auditiv neonatal.

Material și metodă. Lotul final de pacienți a inclus un număr de 176 pacienți, cu o vârstă medie de 1,76 luni (0,3-8luni), evaluați audiologic cu ajutorul otoemisiunilor acustice, în timpul somnului fiziologic. Analiza statistică s-a axat pe metoda clusterizării și analiza modificărilor ratei de pass/refer prin variația a doi parametri: valoarea SNR-ului și numărul de frecvențe.

Rezultate. Rezultatele analizei k means au evidențiat că valoarea fiecărui cluster a fost diferită în funcție de urechea, de frecvența testată și de tipul otoemisiunilor acustice utilizate, prezentând o rată a acurateții mai mică pentru TEOAE și mai mare pentru DPOAE, în comparație cu criteriile de screening auditiv. Metoda k means a evidențiat o rată de pass mai mare pentru DPOAE decât TEOAE, pentru ambele urechi (urechea dreaptă: 56,6% comparativ cu 54,3%, urechea stângă: 54% comparativ cu 45,5%).

Analiza otoemisiunilor acustice în funcție de valoarea SNR-ului și de numărul de frecvențe a evidențiat faptul că utilizarea criteriilor cele mai stringente (valoarea SNR-ului egală sau mai mare de 10 dB SPL pe 4 frecvențe) a condus la scăderea ratei de pass la 30,3% pentru TEOAE și 71,3% pentru DPOAE.

Analiza otoemisiunilor acustice conform criteriului de screening auditiv nu a relevat existența diferențelor semnificative statistic între cele două urechi, cu excepția frecvenței de 1,5 kHz, în favoarea urechii stângi pentru TEOAE. Lotul de 176 pacienți testați auditiv, atât cu TEOAE, cât și cu DPOAE, prezintă valori relativ similare ale ratei de pass și refer.

Concluzii. Otoemisiunile acustice reprezintă o metodă ușor de utilizat, de scurtă durată, noninvasivă și relativ ieftină, fiind indicată ca metodă de primă intenție în screeningul auditiv neonatal. Cu toate acestea, este necesară o standardizarea criteriilor optime de pass, criterii care rămân la limita între sensibilitatea și specificitatea metodei audiologice.

Studiul 2. Studiul otoemisiunilor acustice în screeningul auditiv neonatal al populației gemelare

Scop. Studiul își propune compararea rezultatelor screeningului auditiv la populația gemelară cu cele obținute de populația generală de nou-născuți unici.

Material și metodă. Lotul de studiu a fost alcătuit din 58 pacienți pediatrici, cu vârsta medie de 1,9 luni (0,2-4,1 luni), împărțit în două grupuri: grupul 1 (11 perechi de gemeni) și grupul 2 (36 pacienți, de unici născuți). Analiza statistică a implicat utilizarea testului t student și a corelației Pearson.

Rezultate. Comparând valorile medii ale TEOAE SNR-ului înregistrate pe fiecare frecvență, pentru cele două grupuri, s-au obținut valori semnificative doar pentru frecvența de 2 kHz ($p=0,04$) pentru urechea dreaptă, iar în cazul urechii stângi, s-au obținut valori semnificative statistic pe frecvențele joase de 1 și 1,5 kHz ($p=0,04$, respectiv 0,03). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic privitor la valoarea TEOAE SNR-ului între cele două urechi, în niciun grup de studiu. Comparând valorile medii ale DPOAE SNR-ului la urechea dreaptă, înregistrate pe fiecare frecvență, pentru cele două grupuri, am înregistrat valori semnificative doar pentru frecvența de 2 kHz ($p=0,03$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic pentru DPOAE SNR-ul celor două urechi în niciun grup.

Concluzii. Gemelariitatea nu reprezintă un factor de risc pentru hipoacuzia congenitală, în schimb riscurile sarcinii gemelare sau multiple sunt cele care grefează riscul de hipoacuzie.

Studiul 3. Validarea chestionarului de satisfacție al părinților privind programul de screening auditiv neonatal în limba română

Scop. Acest studiu și-a propus să valideze versiunea românească a chestionarului de satisfacție a părinților în legătură cu programul de screening auditiv neonatal.

Material și metodă. Acest studiu a implicat participarea voluntară a 137 părinți. Pentru testarea gradului de încredere test-retest, un eșantion de 30 de participanți, ales aleator, au fost rugați să completeze chestionarul, după o lună (doar 25 au returnat chestionarul).

Chestionarul conține 28 de întrebări, structurate în jurul a patru factori: informarea părinților (întrebările 1-5), satisfacția privind personalul medical (întrebări 9-16), satisfacția privind schema de programare (întrebările 8, 17-22) și satisfacția generală (întrebările 23-26). Evaluarea psihometrică a chestionarului de satisfacție a părinților a inclus evaluarea consistenței interne, a validității construcției și a gradului de încredere test-retest.

Rezultate. 89,1% dintre participanți au declarat că au aflat prima dată, de screeningul auditiv de la doctorii din spital, iar 62% au afirmat că nu au primit nicio informație scrisă, înainte de testarea auditivă. 2,9% dintre participanți au subliniat importanța informațiilor scrise primite înainte de testarea auditivă propriu-zisă și 0,7% au subliniat rolul important al mediei, în informarea populației privind programul de screening auditiv neonatal. Satisfacția părinților cu privire la personalul medical a înregistrat o valoare medie de 3,49 (1,28-4,88). 61,3% dintre participanți au răspuns ca fiind de acord sau total de acord. Rezultatele investigării satisfacției părinților privind orarul de programare evidențiază o valoare medie de 3,7 (1,38-4,72). 67,4% dintre participanții la acest studiu au răspuns că sunt de acord sau total de acord la toate întrebările privind orarul de programare. Satisfacția generală a părinților a înregistrat o valoare medie de 2,93 (1,16-4,69), iar procentul participanților care au răspuns că sunt de acord sau total de acord a fost ridicat (98,5%). Pentru îmbunătățirea informațiilor scrise despre programul de screening auditiv neonatal, doar 10 participanți din întreg lotul au sugerat: trimiterea de broșuri (2,9%), informații transmise prin media (0,7%). 47,4% dintre participanți au fost mulțumiți de personalul medical responsabil de testarea copiilor. 8,8% dintre participanți au avut observații legate de orarul de programare (2,1%), de numărul mic al personalului medical (0,7%) și de mediul de testare (2,1%).

Coeficientul alpha pentru întreg chestionarul ($\alpha=0,75$) evidențiază o consistență internă bună, iar cele patru dimensiuni au prezentat un coeficient α care variază între 0,56-0,81. Investigarea validității construcției chestionarului a relevat valori de corelație pozitive acceptabile: satisfacția generală semnificativ corelată cu satisfacția privind personalul medical și orarul de programare, valori de corelație pozitive moderate: informarea părinților și orarul programărilor, și valori de corelație puternică între satisfacția privind personalul medical și orarul de programare. Gradul de încredere test-retest a evidențiat grade de corelație Spearman semnificative și foarte puternice pentru satisfacția generală, semnificative și puternice pentru satisfacția privind personalul medical și satisfacția privind orarul de programare și foarte puternice pentru satisfacția privind informarea părinților.

Concluzii. Chestionarul de satisfacție parentală, tradusă și adaptată în limba română reprezintă un instrument valid, de încredere pentru investigarea gradului de satisfacție parentală privind screeningul auditiv neonatal.

Studiul 4. Studiul otoemisiunilor acustice tranzitorii și al produșilor de distorsiune în evaluarea audiologică a populației adulte – analiza univariată

Scop. Obiectivul specific al studiului este reprezentat de evaluarea performanței fiecărui tip de otoemisiune acustică, pentru fiecare ureche și pe fiecare frecvență, pe o populație adultă cu auz normal și cu diferite grade de hipoacuzie neurosenzorială, utilizând metoda analizei univariate.

Material și metodă. Lotul de studiu a inclus 105 pacienți adulți, cu media de vârstă de 44,8 ani (13-76 ani), împărțit în două grupuri: grupul 1 (105 urechi drepte) și grupul 2 (105 urechi stângi), care au fost împărțite în două subgrupuri: subgrupul cu auz normal și cel cu hipoacuzie neurosenzorială.

Performanța otoemisiunilor acustice a fost cuantificată prin stabilirea audiometriei tonale liminare drept metoda gold standard. Analiza univariată a fiecărui tip de otoemisiune acustică a presupus analiza valorii SNR-ului înregistrate, pe fiecare frecvență și pentru fiecare ureche în parte, în funcție de pragul auditiv. Analiza statistică s-a bazat pe analiza curbelor receiver operating curve și pe metoda curbelor de supraviețuire Kaplan-Meyer pentru a determina vârsta asociată cu hipoacuzie neurosenzorială.

Rezultate. Aplicând metoda curbelor ROC, vârsta critică asociată cu hipoacuzie neurosenzorială a fost identificată ca fiind de 45,6 ani pentru grupul 1 și 41,4 ani pentru grupul 2. Deși sexul și mediul de proveniență al pacienților influențează vârsta asociată cu hipoacuzie neurosenzorială, nu au prezentat semnificație statistică; în schimb, prezența acufenelor doar în grupul 2 a prezentat semnificație statistică (grupul 1: acufene prezente, 56,2 ani; $p=0,67$; grupul 2: acufene prezente, 49,5 ani; $p=0,02$).

Analiza univariată a otoemisiunilor acustice pentru grupul 1. Analizând curba ROC a urechii drepte, pentru TEOAE, s-a observat că valorile SNR de cut-off cele mai mari s-au înregistrat pentru frecvențele joase de 1 și 1,5 kHz (cut-off < 10,95 dB SPL, respectiv 13,1 dB SPL) și cea mai mică valoare pe frecvența de 4 kHz (cut-off < 4,06 dB SPL), iar pentru DPOAE, s-au evidențiat valori ale cut-off-urilor cuprinse între 11 și 12,9 dB SPL pe frecvențele 1-4 kHz, cu valori mai mici pe frecvența de 6 kHz (cut-off = 8,5 dB SPL). Valorile AUC pentru ambele tipuri de otoemisiuni acustice, pe toate frecvențele testate au fost mai mari de 0.8.

Analiza univariată a otoemisiunilor acustice pentru grupul 2. Analizând curba ROC a urechii stângi, pentru TEOAE, s-au înregistrat valori ale SNR cut-off-ului cele mai mari pe frecvențele de 1, 1,5 și 3 kHz (cut-off < 8,26 dB SPL, 9,84 dB SPL, respectiv 8,86 dB SPL) și cea mai mică valoare pe frecvența de 4 kHz (cut-off < 4,06 dB SPL), iar pentru DPOAE, s-au obținut valori ale cut-off-urilor cuprinse între 9,4 și 14,2 dB SPL pe frecvențele 1-4 kHz și valori mai mici pe frecvența de 6 kHz (cut-off = 7,5 dB SPL). Valorile AUC pentru ambele tipuri de otoemisiuni acustice, pe toate frecvențele testate au fost mai mari de 0.8.

Concluzii. Conform rezultatelor analizei univariate efectuate în acest studiu, nu este indicată utilizarea unui criteriu fix pentru SNR pe toate frecvențele. Criteriul diagnostic de utilizat în interpretarea otoemisiunilor acustice trebuie selectat bazat pe caracteristicile populației de interes.

Studiul 5. Studiul comparativ al otoemisiunilor acustice tranzitorii și al produșilor de distorsiune la pacienții cu auz normal și cu hipoacuzie neurosenzorială - analiza multivariată

Scop. Scopul studiului a fost de a evalua performanța otoemisiunilor acustice utilizând metoda analizei multivariate, în condițiile în care metoda gold-standard este audiometria tonală liminară.

Material și metodă. Lotul de studiu a implicat participarea a 105 pacienți cu vârstă medie de 44,78 ani. Studiul s-a desfășurat pe două grupuri: grupul urechii drepte și grupul urechii stângi, fiecare grup de studiu fiind împărțit în două subgrupuri: subgrupul cu auz normal și cel cu auz patologic (hipoacuzie neurosenzorială de diferite grade). Pentru analiza multivariată am utilizat metoda regresiei logistice, factorul dependent fiind auzul (normal sau patologic). La finalul analizei multivariate, s-a calculat scorul logistic, care a fost utilizat pentru generarea curbele ROC și estimarea valorii ariei de sub curba, a ratei asociate de eroare standard și a intervalului de încredere pentru fiecare din cele trei analize multivariate.

Rezultate. Prima analiză multivariată a utilizat doar valorile SNR-ului. TEOAE au prezis cel mai bine statusul auditiv pe frecvențele de 1 și 4 kHz pentru grupul urechii drepte, și pe 1,5 și 3 kHz pentru grupul urechii stângi. Valoare predictivă pentru auzul normal, prin utilizarea DPOAE, au prezentat doar frecvențele de 2 și 6 kHz pentru grupul urechii drepte, și frecvențele de 1 și 6 kHz pentru grupul urechii stângi. Pentru cea de-a doua analiză multivariată, variabilele cu puterea predictivă cea mai puternică pentru aprecierea statusul auditiv sunt reprezentate de către vârstă, acufene, doar pentru grupul urechii stângi ($p=0,008$), TEOAE SNR-urile pe frecvențele 1 și 4 kHz în grupul urechii drepte și pe 1,5 și 3 kHz pentru grupul urechii stângi. Analizând performanța DPOAE, am evidențiat că cei mai buni predictorii ai auzului normal au fost reprezentați de către: vârsta, DPOAE SNR pe frecvențele de 2 și 6 kHz pentru grupul urechii drepte și DPOAE SNR pe frecvența de 1,5 kHz pentru grupul urechii stângi. A treia analiză

multivariată a demonstrat că cei mai buni predictorii ai auzului normal pentru grupul urechii drepte au fost reprezentați de către: vârstă, TEOAE pe 1 kHz și DPOAE pe 6 kHz, iar pentru grupul urechii stângi, vârsta, prezența acufenelor, SNR TEOAE pe frecvența de 3 kHz și SNR DPOAE pe frecvența de 1 kHz. Toate analizele multivariate au evidențiat valori mari ale AUC, însă cea mai mare valoare pentru AUC am obținut-o pentru analiza multivariată combinată.

Concluzii. Chiar aplicând analizele multivariate, performanța perfectă nu este niciodată atinsă. Deși majoritatea studiilor au demonstrat beneficiul utilizării analizelor multivariate, încă nu au fost încorporate în deciziile clinice.

Studiul 6. Studiu comparativ al otoemisiunilor acustice înregistrate la nou-născuți și sugari și adulți, cu auz normal

Scop. Obiectivul principal al acestui studiu este de a evidenția, descrie și compara diferențele de funcționalitate ale urechii interne între populația pediatrică și cea adultă, cu auz normal și diferențele între cele două sexe.

Material și metodă. Acest studiu cross-secțional a inclus 165 participanți, din care 126 sugari și 39 adulți. Subiecții pediatrici au fost împărțiți în trei grupe de vârstă: grupul 1, 0-1 lună (11 subiecți), grupul 2, 1-3 luni (98 pacienți) și grupul 3, 3-6 luni (16 subiecți). Pentru analiza statistică s-au folosit testul t student și testul Mann-Whitney. Corecția Bonferroni a fost aplicată pentru ajustarea valorilor p-ului.

Rezultate. Studiul a evidențiat diferențe semnificative statistic pentru TEOAE SNR între grupurile pediatrice și cel al adulților pe frecvențele joase de 1 și 1,5 kHz, în favoarea adulților, iar pe frecvențele înalte de 3 și 4 kHz, în favoarea sugariilor. Rezultatele studiului au evidențiat diferențe semnificative statistic pe 1 și 1,5 kHz pentru amplitudinea DPOAE pentru ambele urechi la compararea grupurilor pediatrice cu cel al adulților. Comparând nivelul DPOAE noise între lotul pediatric și cel al adulților, s-au obținut diferențe semnificative statistic pe gama frecvențială de 2-6 kHz, pentru ambele urechi. Comparând DPOAE SNR, studiul a evidențiat diferențe semnificative pentru ambele urechi pe toate frecvențele testate ($p < 0,05$).

Studiul a evidențiat existența diferențelor semnificative între cele două sexe: sexul feminin a prezentat nivele de TEOAE semnificativ mai mari decât sexul masculin pentru ambele urechi (grupul 1 și 4). Totodată, analiza nivelului DPOAE noise a evidențiat prezența diferențelor semnificative statistic între cele două sexe în cazul grupului 2, 3 și 4. În grupul adulților, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic pentru ambele urechi (ureche dreaptă, la 3 și 4 kHz în favoarea sexului masculin; ureche stângă, la 1, 1,5 și 2 kHz, în favoarea sexului feminin). Analizând DPOAE SNR, rezultatele studiului indică existența diferențelor semnificative la 3 kHz în cazul urechii drepte în favoarea sexului masculin. Nu s-a evidențiat nicio diferență semnificativă pentru amplitudinea DPOAE între cele două sexe pentru niciun grup de studiu.

Concluzii. Otoemisiunile acustice, atât TEOAE, cât și DPOAE, măsurate la sugari, rămân mai mari pe frecvențele înalte decât cele înregistrate la adulți. Sexul feminin prezintă nivele ale SNR-ului, semnificativ mai înalte decât la sexul masculin la nou-născuți, doar pentru TEOAE.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

PHD SCHOOL

CLUJ-NAPOCA 2016



EDITURA MEDICALĂ
UNIVERSITARĂ
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ NAPOCA

PHD THESIS. ABSTRACT

Comparative Study of Transient Otoacoustic Emissions and Distorsion Products in Neonatal Hearing Screening and Adults Audiological Assessment

PhD Student **Mirela Cristina Stamate**

PhD Scientific Coordinator Prof.dr.dr.H.c. **Marcel Cosgarea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of Content

INTRODUCTION	15
PRESENT STATE OF KNOWLEDGE	17
1. Embryology, Anatomy and Physiology of the Hearing System	19
1.1. Embryology of the Ear	19
1.2. Anatomy of the Ear	19
1.2.1. External Ear Anatomy	19
1.2.2. Middle Ear Anatomy	20
1.2.3. Internal Ear Anatomy	20
1.3. Cochlear Physiology	21
1.4. Morpho-functional Aspects of the Hearing System in Newborns	22
1.4.1. External Ear Development	22
1.4.2. Middle Ear Development	22
1.4.3. Internal Ear Development	23
2. Otoacoustic emissions	25
2.1. History of Otoacoustic Emissions	25
2.2. Generating Otoacoustic Emissions	25
2.2.1. Cochlear Models	25
2.2.2. Process of Generating Otoacoustic Emissions	26
2.2.3. Testing Itself	28
2.2.3.1. Recording Technique of Otoacoustic Emissions	28
2.2.3.2. Sources of Errors	29
2.3. Classification of Otoacoustic Emissions	30
2.3.1. Spontaneous Otoacoustic Emissions	30
2.3.2. Evoked Otoacoustic Emissions	30
2.3.2.1. Transient Otoacoustic Emissions	31
2.3.2.2. Distorsion Products	31
2.3.2.3. Sustained Otoacoustic Emission	32
2.3.2.4. Supression of Otoacoustic Emissions	32
2.3.2.5. Pressurized Otoacoustic Emissions	33
2.4. Otoacoustic Emissions Applications	33
2.4.1. Hearing Screening	33
2.4.2. Findings of the Middle Ear Status	35
2.4.3. Findings of the Internal Ear Status	35
2.4.4. Research Directions	36
PERSONAL RESEARCH	37
1. Primary Objectives	39
2. General Methodology	40
2.1. Study Design	40
2.2. Patients Groups	40
2.3. Equipments, Stimuli and Techniques	41
2.3.1. Pure-tone Audiogram	41
2.3.2. Impedance, Stapedial Reflex and Tone Decay Test	42

2.3.3. Otoacoustic Emissions	43
2.4. Statistical Analyses	44
3. Study no 1 - Comparative Study of Transient Otoacoustic Emissions and Distorsion Products in Neonatal Hearing Screening	45
3.1. Introduction	45
3.2. Aims	46
3.3. Matherial and Methods	46
3.4. Results	47
3.4.1. Demography of the Study Group	47
3.4.2. OAE Analysis According to the Value of SNR and the Number of Frequencies	48
3.4.3. OAE Analysis According to the Screening Criteria	50
3.4.4 OAE Analysis According to k-means Method	51
3.5. Discussions	51
3.6. Conclusions	54
4. Study no 2 - Otoacoustic emissions Study in Twins Neonatal Hearing Screening	55
4.1. Introduction	55
4.2. Aims	56
4.3. Matherial and Methods	57
4.4. Results	57
4.4.1. Demography of the Study Group	57
4.4.2. TEOAE	58
4.4.3. DPOAE	59
4.5. Discussions	60
4.6. Conclusions	61
5. Study no 3 - The Parent Satisfaction Questionnaire with the Neonatal Hearing Screening Programme - Romanian Version	63
5.1. Introduction	63
5.2. Aims	64
5.3. Matherial and Methods	64
5.3.1. The Parent Satisfaction Questionnaire with the Neonatal Hearing Screening Programme	65
5.3.2. Statistical Analyses	65
5.4. Results	66
5.4.1. General Results	66
5.4.2. Psychometric Evaluation of the Questionnaire	68
5.5. Discussions	69
5.6. Conclusions	71
6. Study no 4 - Comparative Univariate Analyses of Transient Otoacoustic Emissions and Distorsion Products in Normal and Impaired Hearing	73
6.1. Introduction	73
6.2. Aims	74
6.3. Matherial and Methods	74
6.4. Results	75
6.4.1. General Results	75
6.4.1.1. Pure-tone Audiometry	75
6.4.1.2. TEOAE	76

6.4.1.3. DPOAE	78
6.4.2. OAE Univariate Analysis for group 1	79
6.4.3. OAE Univariate Analysis for group 2	80
6.5. Discussions	82
6.6. Conclusions	85
7. Study no 5 - Comparative Multivariate Analyses of Transient Otoacoustic Emissions and Distorsion Products in Normal and Impaired Hearing	87
7.1. Introduction	87
7.2. Aims	88
7.3. Matherial and Methods	88
7.4. Results	89
7.4.1. General Results	89
7.4.1.1. Pure-tone Audiometry	89
7.4.1.2. TEOAE	90
7.4.1.3. DPOAE	90
7.4.2. OAE Performance	90
7.4.2.1. The First Multivariate Analysis	90
7.4.2.2. The Second Multivariate Analysis	92
7.4.2.3. The Third Multivariate Analysis	95
7.5. Discussions	97
7.5.1. Study Limits	100
7.6. Conclusions	100
8. Study no 6 - Differences in Otoacoustic Emissions in Infants and Adults with Normal Hearing	101
8.1. Introduction	101
8.2. Aims	102
8.3. Matherial and Methods	102
8.4. Results	102
8.4.1. TEOAE	103
8.4.2. DPOAE	105
8.4.2.1. DPOAE Level	106
8.4.2.2. DPOAE Noise	107
8.4.2.1. DPOAE SNR	108
8.5. Discussions	111
8.6. Conclusions	113
9. FINAL CONCLUSIONS	115
10. Novelty of the Current Research	119
REFERENCES	121
ANEXES	141

Key words: external cilliated cells, transient otoacoustic emissions, distorsions products, neonatal hearing screening, sensory hearing loss, pure-tone audiogram, receiver operating curves, parental satisfaction questionnaire

INTRODUCTION

Otoacoustic emissions phenomenon is an audiological diagnostic method noninvasive, objective, short, allowing assessment of functioning of the outer hair cells. This thesis aims to analyze the performance of evoked otoacoustic emissions used both in neonatal hearing screening neonatal and adult audiological assessment. The structure of this thesis includes a first part, focused on the current state of knowledge and a second part, regarding the personal contribution. The current state of knowledge summarizes the data related to the history of otoacoustic emissions, generating mechanisms, technical registration, classification, clinical applications, advantages and disadvantages. The comparison between transient otoacoustic emissions and distortion products involves revision of related data: the sound stimulus used to evoke them, their generating mechanism, the frequency range specific to each test.

The personal contribution is structured in five studies that aimed to analyze the performance of the two types of otoacoustic emissions, carried out both pediatric and adult patients. The studies included in this thesis related to neonatal hearing screening were performed on general pediatric population and twin population, aged up to 6 months and aimed to analyze comparative hearing screening results, when using the two types of otoacoustic emissions, by varying two parameters: signal-noise ratio and the number of the frequencies. The third study compared the neonatal hearing screening results in twin population and general pediatric population, aiming to highlight the relationship between twin pregnancy and congenital hearing loss, which is very little studied in the literature. Besides offering epidemiological data on the incidence of genetic factors and environmental factors in the etiology of congenital hearing loss, neonatal hearing screening should be evaluated constantly to improve its effectiveness. For this reason, we have included in the thesis, the study of the validation of the parental satisfaction questionnaire on neonatal hearing screening program in Romanian.

Studies performed on the adult population have analyzed, the relationship between the two types of otoacoustic emissions and hearing threshold, by univariate and multivariate ways in order to assess the degree of prediction of otoacoustic emissions on hearing status of each ear, as normal or sensorineural hearing loss. This thesis is one of the few that relates the otoacoustic emissions' performance to the auditory threshold, calculated as the arithmetic average between 1-4 kHz frequencies, other studies analyzing otoacoustic emissions' performance by audiometric threshold recorded on each frequency.

Another exciting aspect in the literature and relatively less studied is the comparison of the results obtained by measuring otoacoustic emissions (both transient otoacoustic emissions and of distortion products), on pediatric and adults patients, with normal hearing, comparison aimed to show the differences of functioning of the internal ear, between the two populations.

PERSONAL RESEARCH

Study no 1. Comparative Study of Transient Otoacoustic Emissions and Distortion Products in Neonatal Hearing Screening

Aims. Analyzing the performance of both types of otoacoustic emissions in neonatal hearing screening and the effects of varying the value of SNR and number of frequencies represent the specific objective of this study.

Material and Methods. The study investigated 176 patients with a mean age of 1.76 months (0.3 to 8 months). Statistical analysis focused on clustering method (k Means) and on the analysis of the rate of pass/refer obtained by varying two parameters: the value of SNR and the number of frequencies.

Results. Using the k means method, the results of statistical analysis showed that the value of each cluster was different depending on the ear, frequency and type of otoacoustic emissions used, with an accuracy rate lower for TEOAE compared to hearing screening criteria, but higher for DPOAE. K means method showed a higher pass rate for DPOAE than TEOAE, for both ears (right ear: 56.6% versus 54.3%, left ear: 54% versus 45.5%).

The analysis of the pass and refer rate by varying the value of SNR and the number of frequencies showed that using the most stringent criteria (a value of SNR equal to or greater than 10 dB SPL on four frequencies), led to a fall to 30.3% for TEOAE and 71.3% for DPOAE.

Using the neonatal hearing screening criteria, the study did not reveal the existence of statistically significant differences between the two ears, except for the frequency of 1.5 kHz for the left ear, in favour of TEOAE. Our 176 patients tested with both TEOAE and DPOAE showed relatively similar pass and referral rates for both types of otoacoustic emissions.

Conclusions. Although otoacoustic emissions represent an audiological method easy to use, short-term, non-invasive and relatively cheap, being indicated as a method of first choice in neonatal hearing screening, it requires a standardization of the optimum pass criteria, which remain at the boundary of sensitivity and specificity of the method.

Study no 2. Otoacoustic Emissions Study in Twins Neonatal Hearing Screening

Aims. Using TEOAE and DPOAE, the study aims to compare the results of neonatal hearing screening for the twin population with those obtained by the general paediatric population.

Material and Methods. The study group consisted of 58 pediatric patients with a mean age of 1.9 months (0.2 to 4.1 months), divided into two groups: group 1 (11 pairs of twins) and group 2 (36 patients, the single births). Statistical analysis involved using student t test and Pearson correlation.

Results. When analyzing the average values of SNR TEOAE recorded on each frequency for the two groups, the significant values were obtained for the right ear, solely on frequency of 2 kHz ($p=0.04$) and the left ear, the low frequencies of 1 and 1.5 kHz ($p=0.04$ or 0.03). There were no statistically significant differences for TEOAE SNR between the two ears in any study group. Comparing the average values of DPOAE SNR's right ear, recorded on each frequency for the two groups, we recorded significant values only for the frequency of 2 kHz ($p=0.03$). There were no statistically significant differences for DPOAE SNR both ears in any group.

Conclusions. Twin pregnancy is not a risk factor for congenital hearing loss, instead the twin or multiple pregnancy risks are those that could strike the risk of congenital hearing loss.

Study no 3. The Parent Satisfaction Questionnaire with the Neonatal Hearing Screening Programme – Romanian Version

Aims. The study aimed to validate the Romanian version of the questionnaire of satisfaction of parents in relation to neonatal hearing screening program.

Material and Methods. This study involved the participation of 137 parents whose children were included in neonatal hearing screening program and a sample of 30 participants, randomly chosen, who filled out a second copy of the questionnaire a month later, but only 25 returned the questionnaire. The questionnaire contains 28 questions, structured around four factors: parental satisfaction with the information (questions 1-5), parental satisfaction with the medical staff (questions 9-16), parental satisfaction with the appointment schedule (questions 8, 17-22) and overall satisfaction (questions 23-26). Psychometric evaluation of the parent satisfaction questionnaire with the neonatal hearing screening included evaluation of the internal consistency (coefficient alpha of Cronbach), construction validity (Pearson correlation coefficient) and the assessment of the test-retest reliability (Spearman correlation coefficient).

Results. 89.1% of the participants had heard about the neonatal hearing screening programme for the first time from the hospital doctors and 62% of them had not received any written information. Only 10 participants from the entire group suggested improving written information by distributing leaflets (2.9%) and by spreading the information through the media (0.7%). 47.4% of the participants mentioned as a satisfactory aspect of neonatal hearing screening, the medical staff attitude towards the children. Parental satisfaction about the medical staff responsible for the neonatal hearing screening program has an average value of 3.49 (1.28-4.88), with a standard deviation of 3.3 (0.33-1.34). 61.3% of participants responded agreeing or strongly agreeing. The parental satisfaction with the appointment schedule highlights an average of 3.7 (1.38-4.72) and a standard deviation of 2.74 (0.44-0.98). 67.4% of

the participants answered that they had agreed or strongly agreed to all questions. Overall satisfaction with neonatal hearing screening program had an average value of 2.93 (1.16-4.69), a standard deviation of 0.86 (0.37-0.54) and a high percentage of participants who answered that they had agreed or strongly agreed (98.5%).

Alpha coefficient showed a good internal consistency for the entire questionnaire ($\alpha = 0.75$). The four dimensions showed a coefficient α ranging from 0.56 to 0.81. Pearson correlation applied to the four dimensions of parental satisfaction highlighted positive and acceptable correlation existing for the overall satisfaction and the satisfaction with the medical staff and the appointment schedule, positive and moderate correlation existing for the satisfaction with information and the satisfaction with appointment schedule and strong correlation between satisfaction with the medical staff and the satisfaction with the appointment schedule. The degree of test-retest reliability showed significant and very strong correlation degrees for the overall satisfaction, significant and strong correlation degrees for the satisfaction with the medical staff and satisfaction with the appointment schedule and very strong correlation degrees for parental satisfaction with information.

Conclusions. The PSQ-NHSP translated in Romanian proved to be a valid and reliable instrument of assessing parent satisfaction with the hearing screening programme.

Study no 4. Comparative Univariate Analyses of Transient Otoacoustic Emissions and Distorsion Products in Normal and Impaired Hearing

Aims. The main objective of the study is to assess the performance TEOAE and DPOAE on an adult population with normal hearing and sensorineural hearing loss, using univariate analysis.

Material and Methods. The study included 105 adult patients with a mean age of 44.8 years, divided in two groups: group 1 (105 right ears) and group 2 (105 ears left), each group being divided into two subgroups: subgroup with normal hearing and the subgroup with impaired hearing.

The univariate analysis of each type of otoacoustic emissions was performed by using the SNR value recorded on each frequency for each ear separately, in conjunction with the auditory threshold. Statistical analysis was based on receiver operating curve analysis and Kaplan-Meier survival curves, in order to determine the age associated with sensorineural hearing loss

Results. The age associated with sensorineural hearing loss recorded a lower value for group 2 (group 1: 45.6 years; group 2: 41.4 years). Although sex and environment origin could influence the age associated with hearing loss, they showed no statistical significance. Instead, the presence of tinnitus showed statistical significance only in group 2 (group 1: 56.2 years, $p=0.67$; group 2: 49.5 years, $p=0.02$).

Univariate analysis of the otoacoustic emissions for group 1. Analyzing the ROC curve of the right ear, for TEOAE we observed that the higher cut-off values SNR were recorded for the low frequencies of 1 and 1.5 kHz (cut-off < 10.95 dB SPL, respectively 13.1 dB SPL) and the lowest cut-off for the high frequency of 4 kHz (cut-off < 4.06 dB SPL). For DPOAE we obtained values of cut-offs between 11 and 12.9 dB SPL for the frequency range of 1-4 kHz and smaller values for the frequency of 6 kHz (cut-off = 8.5 dB SPL). The AUC values for both types of otoacoustic emissions for all the frequencies tested were higher than 0.8.

Univariate analysis otoemisiunilor acustic group 2. Analyzing the ROC curve of the left ear, for TEOAE we recorded the highest cut-off values of SNR for frequencies of 1, 1.5 and 3 kHz (cut-off < 8.26 dB SPL, 9.84 dB SPL, 8.86 dB SPL respectively) and the lowest values for the frequency of 4 kHz (cut-off < 4.06 dB SPL). For DPOAE we obtained cut-offs values between 9.4 and 14.2 dB SPL for the frequency range of 1-4 kHz and lower values for the frequency of 6 kHz (cut-off = 7.5 dB SPL). The AUC values for both types of otoacoustic emissions for all the frequencies tested were higher than 0.8.

Conclusions. There should not be a fixed criterion for SNR, the same for all the frequencies, precisely because the optimum value of SNR is different from one frequency to another. The diagnostic criteria used in interpreting otoacoustic emissions should be selected based on the characteristics of the population of interest.

Study no 5. Comparative multivariate analyses of transient otoacoustic emissions and distortion products in normal and impaired hearing

Aims/endpoints. The purpose of the study was to evaluate the performance of both types of otoacoustic emissions, using multivariate analysis and the pure-tone audiometry as a gold-standard method.

Material and Methods. The study included 105 patients, with a mean age of 44.78 years, divided into: the right ear group (105 ears right) and the left ear group (105 left ears), each study group being divided into two subgroups: the subgroup with normal hearing and the subgroup with sensorineural hearing loss. For the multivariate analysis, we used logistic regression, defining as the dependent factor hearing status (normal or impaired). In the end of the multivariate analysis, the logistic score was calculated, which was used to generate the ROC curves, to estimate the area under the curve, the rate of the associated standard error for each of the three multivariate analysis.

Results. The first multivariate analysis used variables represented by the SNR values. TEOAE were the best predictors of the hearing status on the frequencies of 1 and 4 kHz for the right ear group, and 1.5 and 3 kHz for the left ear group. Predictive values for normal hearing using DPOAE had only the frequencies of 2 and 6 kHz for the right ear group and the frequencies of 1 and 6 kHz for the left ear group. For the second multivariate analysis, the variables with the strongest predictive power to assess auditory status were represented by age, tinnitus, only for the left ear group, TEOAE SNR for the frequencies of 1 and 4 kHz in the right ear group, and of 1.5 and 3 kHz for the left ear group. Analyzing the DPOAE performance, we showed that the best predictors of normal hearing were represented by: age, DPOAE SNR for the frequencies of 2 and 6 kHz for the right ear group and 1.5 kHz for the left ear group. The third multivariate statistical analysis showed that the best predictors of normal hearing for right ear group were represented by: age, TEOAE for the low frequencies of 1 kHz and DPOAE for the high frequencies of 6 kHz and for the left ear group, age, presence of tinnitus, SNR TEOAE for the frequency of 3 kHz and SNR DPOAE for the frequency of 1kHz. Neither sex nor environment origin had predictive value for the hearing status. All multivariate analyzes showed high levels of AUC, but the highest value for AUC had been achieved by combined multivariate analysis.

Conclusions. Test performance for TEOAE and DPOAE was different due to their intrinsic properties and recording procedures. Although most studies have demonstrated the benefit of using multivariate analyzes, it has not yet been incorporated into clinical decisions.

Study no 6. Differences in otoacoustic emissions in infants and adults with normal hearing

Aims. The primary objective of this study is to highlight, describe and compare the differences between the functionality of the inner ear of the pediatric and adult population with normal hearing and the differences between the sexes.

Material and Methods. This study cross-sectional included 165 participants, of which 126 infants and 39 adults. Pediatric subjects were divided into three age groups: group 1, 0-1 month (11 subjects), group 2, 1-3 months (98 patients) and group 3, 3-6 months (16 subjects). For statistical analysis Student t-test were used and the Mann-Whitney test. Bonferroni correction was applied to adjust the values of p's.

Results. The study showed statistically significant differences between groups for TEOAE SNR between pediatric and adult group for the low frequencies of 1 and 1.5 kHz, in favor of adults and for the high frequencies of 3 and 4 kHz, in favor of infants. Our results recorded significant differences at 1 and 1.5 kHz for DPOAE level for both ears when comparing pediatric groups to adult group. Comparing the DPOAE noise of the pediatric groups to the adult group we observed significant statistical differences at the frequency range of 2-6 kHz for both ears. Comparing DPOAE SNR, the study did not reveal about significant differences in both ears at all frequencies tested.

The study revealed the existence of significant differences between genders: female sex presented TEOAE levels significantly higher than males for both ears (group 1 and 4). Also, DPOAE noise level analysis revealed statistically significant differences present between the two sexes in the case

group 2, 3 and 4. In the adult group, there were statistically significant differences for both ears (right ear at 3 and 4 kHz in favor of males, left ear, at 1, 1.5 and 2 kHz in favor of females). Analyzing the DPOAE SNR, the study results indicate the existence of significant differences at 3 kHz for the right ear in favor of males. We did not find any significant difference in the amplitude of DPOAE between the sexes for any study group.

Conclusions. Both TEOAE and DPOAE measured in infants remain larger at high frequencies than adult. Female newborns had significant higher SNRs than male newborns, only TEOAE.