

A Dissociação Experimental de N1 e P2: dois componentes distintos do potencial relacionado com eventos auditivos

Tiago O. Paiva^{1,2}, Pedro R. Almeida^{1,3}, Fernando Ferreira-Santos¹, Cassilda C. Reis¹, Joana B. Vieira^{1,2}, Fernando Barbosa¹ & João Marques-Teixeira¹

1. Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Porto

2. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

3. Escola de Criminologia da Universidade do Porto

Resumo: Objetivo: o presente estudo centra-se na dissociação experimental das modulações de N1 e P2, dois componentes do Potencial Cerebral Relacionado com Eventos Auditivos. Metodologia: obtiveram-se registos EEG de 18 participantes saudáveis do sexo masculino (M=24 anos) a quem se aplicou um protocolo de estimulação repetida com manipulação paramétrica e independente da intensidade e duração dos estímulos - tons sinusoidais puros, com intensidade variável entre 45 e 100 dB SPL e duração entre 8 e 88 ms. Resultados: verifica-se uma dependência da intensidade de N1 e P2, com intensidades mais elevadas a induzir maior amplitude de pico para N1 e P2. Maiores intensidades induzem N1 mais precoce, enquanto a intensidade não produz efeitos significativos na latência de P2. Conclusões: A manipulação paramétrica e independente de N1 e P2 clarifica o significado funcional destes componentes, contribuindo para a compreensão dos défices neurocognitivos associados.

Palavras-chave: Potenciais Relacionados com Eventos; Intensidade; Duração; N1 e P2; Dissociação Paramétrica.

INTRODUÇÃO

Os Potenciais Relacionados com Eventos (ERP) representam atividade EEG (electroencefalograma) sincronizada com a ocorrência de estimulação específica ou de determinados eventos cognitivos, tais como a tomada de decisão ou a preparação para a ação (Crowley & Colrain, 2004; Fabiani, Gratter, & Federmeier, 2007; Picton et al., 2000; Sanei & Chambers, 2007).

A onda ERP pode ser decomposta em componentes que variam na sua reatividade a fatores endógenos e exógenos (McCarley, et al., 1997). Estes componentes, variações de voltagem produto da atividade de várias populações neuronais, parecem refletir determinados processos cognitivos relativamente independentes e variam de acordo com as manipulações experimentais introduzidas (Fabiani et al., 2007). A literatura sugere três formas distintas de definir um componente da onda ERP: a primeira define o componente em função dos picos observáveis na onda ERP e da sua latência; a segunda relaciona os componentes da onda ERP com as características funcionais que lhes são atribuídas e tem em consideração a manipulação experimental, a modalidade sensorial, o participante ou demais variáveis associadas; por último, os componentes podem ser definidos em função das estruturas neuronais que os geraram (Fabiani et al., 2007). Apesar de estas definições convergirem em determinadas circunstâncias, um componente da onda ERP pode ser o resultado da somação de componentes funcional e estruturalmente distintos (Näätänen & Picton, 1987) e uma mesma estrutura cerebral pode contribuir para componentes independentes (Fabiani et al., 2007).

N1 e P2, enquanto componentes da onda ERP elicitados por estímulos auditivos, foram descritos como componentes indistintos do potencial do vértice (conjunto de deflexões com amplitude máxima em Cz), sendo trabalhados sob a forma de um complexo (N1-P2), que engloba uma deflexão negativa, com pico entre os 60 e os 150 milissegundos – intervalo variável – e uma positiva com pico após os 150 milissegundos. Ambos são classificados como componentes exógenos da onda ERP (Roth, Ford, Lewis, & Koppel, 1976). Tentativas de identificar os substratos neuronais destes componentes

contribuíram para a hipótese do complexo N1-P2, uma vez que propuseram um substrato neuronal comum para N1 e P2, nomeadamente o córtice associativo frontal, justificável pela distribuição topográfica (fronto-central) destes componentes (Picton et al., 1974), o córtice auditivo primário, localizado no aspeto superior do lobo temporal, baseando-se na aparente inversão da polaridade do complexo nos elétrodos localizados ao longo da fissura de Sylvius (Vaughan & Ritter, 1970), e o giro cingulado (Näätänen & Picton, 1987).

As referências ao P2, como a fase terminal do complexo N1-P2, sugerem uma interdependência que não se verifica experimentalmente. Apesar de co-variarem sob determinadas condições experimentais, é possível dissociar a modulação de P2 nos domínios experimental, topográfico e desenvolvimental (Crowley & Colrain, 2004).

Experimentalmente, a investigação realizada atende aos efeitos de determinadas propriedades dos estímulos e da sua apresentação nos componentes N1 e P2, tais como a intensidade e a duração (Alain, Woods, & Covarrubias, 1997; Crowley & Colrain, 2004). Relativamente à intensidade, a literatura sugere que N1 e P2 são dependentes da intensidade da estimulação definindo uma relação linear positiva entre a intensidade do estímulo e a amplitude dos componentes N1 e P2 (Crowley & Colrain, 2004). Adler e Adler (1989) investigaram os efeitos da intensidade dos estímulos apresentados nos componentes dos Potenciais Evocados Auditivos no intervalo de latência entre os 80 e os 200 milissegundos após a apresentação de um estímulo. Os seus resultados replicaram a tendência linear descrita para intensidades que variam entre os 30 e os 70 dB SPL (*Sound Pressure Level*). Contudo, para intensidades superiores a 70 dB SPL, a amplitude do N1 diminui (consistente com a descrição de Näätänen e Picton, 1987), ao passo que a amplitude do P2 continua a aumentar. A observação deste efeito interage com o ISI (Intervalo Inter-Estímulo) na modulação dos diferentes componentes (Crowley & Colrain, 2004). A intensidade do estímulo influencia de forma idêntica a latência de N1 e P2, sugerindo-se uma relação quadrática (com forma U) entre a intensidade e a latência dos componentes (Adler & Adler, 1989). A latência mínima, para ambos os componentes, observou-se para intensidades de 70 dB SPL, sendo que as variações de latência observadas foram maiores para P2, particularmente para intensidades mais baixas, situadas entre os 30 e os 70 dB SPL (Adler & Adler, 1989).

Dados que relacionam a duração de um estímulo auditivo e a amplitude de N1 e P2, sugerem uma relação linear positiva entre a duração do estímulo e a amplitude absoluta de N1 até durações de 24 milissegundos (ms), mantendo-se a amplitude de N1 constante para durações superiores (até 72 ms). Atendendo à amplitude de P2, e até durações de 72 ms, quanto maior a duração do estímulo, maior a amplitude do componente (Alain, et al., 1997).

O N1 parece refletir a ativação de um processo cognitivo essencial para a avaliação da informação sensorial com a duração aproximada do período de refração, sendo que a análise de um estímulo repetitivo apenas requer a reativação parcial desse mesmo processo (Picton, et al., 1978 citado por Näätänen & Picton, 1987). Relativamente a P2, a investigação sugere que este componente não demonstra habituação, uma vez que não se verifica uma redução de amplitude com a repetição sucessiva do mesmo estímulo auditivo (Crowley & Colrain, 2004; Kenemans, et al., 1989). A análise deste fenómeno deve incluir os possíveis efeitos de uma sobreposição temporal da atividade de N1 e P2.

O P2 é elicitado por estímulos frequentes num paradigma *oddball* clássico. O estudo do P2 enquanto correlato neurofisiológico relevante defronta-se com a sobreposição temporal de componentes do ERP auditivo, como por exemplo N1, P3, PN (*Processing Negativity*) e o MMN (*Mismatch Negativity*). A dissociação dos componentes tardios (PN, MMN e P3) é alcançada com a supressão da tarefa cognitiva do procedimento experimental. Já a manipulação distinta N1 e P2 carece de exploração experimental. A descrição dos argumentos que suportam N1 e P2 como dois componentes

independentes realça propriedades da estimulação auditiva, como a intensidade e a duração do estímulo, surgem como candidatas a fatores de dissociação paramétrica de N1 e P2.

A literatura descrita deriva de protocolos experimentais com algumas limitações. Estes estudos consideram como medida principal a amplitude de pico dos componentes e negligenciam os efeitos diferenciais da manipulação experimental na morfologia dos componentes. A literatura centrada na dissociação experimental é escassa e carece da definição de protocolos úteis na dissociação da atividade de N1 e P2 (Crowley & Colrain, 2004). A otimização da manipulação experimental do P2 permitirá uma compreensão fundamentada do significado funcional deste componente, bem como dos mecanismos e substratos neuronais que estão na sua origem.

P2 foi descrito como responsável por determinados aspetos da classificação de estímulos, refletindo processos primários de alocação de recursos atencionais. A sua proeminência fronto-central sugere que este componente está envolvido na inibição da interferência provocada por estimulação irrelevante (Dempster, 1991, 1992; Crowley & Colrain, 2004). Segundo Garcia-Larrea e colaboradores, o aumento da amplitude de P2 em idosos deve-se a um défice progressivo na capacidade de inibir a alocação de recursos atencionais a estímulos irrelevantes (Crowley & Colrain, 2004). Contudo, as evidências não são claras (quer pela multiplicidade de interpretações, quer pela variedade de regiões cerebrais associadas a P2), pelo que é fundamental um plano de investigação centrado nas modulações diferenciais de P2 e que procure elucidar o significado funcional deste componente.

Este estudo tem como principal objetivo desenvolver um protocolo de estimulação que, recorrendo à manipulação paramétrica da intensidade e da duração dos estímulos auditivos, promova a dissociação das modulações de N1 e P2 do ERP e assume as seguintes hipóteses de investigação:

H1: As modulações de N1 e P2 são dependentes da intensidade, sendo que a maiores valores de intensidade se associam valores mais elevados de amplitude de pico e latência de pico menor para N1 e P2; para níveis superiores a 70dB, a amplitude de pico de N1 diminui;

H2: As amplitudes de pico de N1 e P2 variam com a manipulação da duração do estímulo auditivo, sendo que valores mais elevados de duração correspondem valores mais elevados de amplitude de pico de N1 e P2; a amplitude de N1 estabiliza para durações superiores a 28 ms.

METODOLOGIA

Participantes

A amostra foi composta por 18 estudantes universitários saudáveis, do sexo masculino, destros e com idades compreendidas entre os 19 e os 37 anos ($M=23.78$; $DP=5.23$). Nenhum dos participantes reportou histórico de diagnóstico de doença mental e/ou lesão neurológica, qualquer tipo de problema auditivo ou histórico de abuso continuado de álcool e/ou drogas.

Estímulos e Procedimento

Os estímulos consistem em tons sinusoidais puros gerados no software MATLAB (2010a, The MathWorks, Massachusetts, USA). As diferentes durações e intensidades foram manipuladas com recurso ao NCH Tone Generator (2010, NCH Software, Greenwood Village, USA). O protocolo experimental foi programado no *software* Presentation (2003, Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA).

O procedimento experimental consistiu na manipulação paramétrica e independente da intensidade e da duração do tom sinusoidal apresentado em duas condições distintas. Para a condição da manipulação paramétrica da intensidade foram apresentados tons com a duração de 70 ms (5 ms de *rise and fall times*) e com 1000 Hz em nove blocos distintos, sendo que a cada bloco corresponde uma intensidade: 45, 52, 59, 66, 73, 80, 87, 94, 100 dB SPL - abaixo do limiar de perigosidade (Kryter, 1970).

Para a condição da manipulação paramétrica da duração foram apresentados tons com a intensidade de 70 dB SPL e com 1000 Hz em cinco blocos distintos, sendo que a cada bloco corresponde uma duração: 8, 28, 48, 68 e 88 ms (10% da duração para *rise and fall times*). Foram utilizados protocolos de estimulação repetida com 100 apresentações do mesmo estímulo por bloco com 1.3 s de ISI. O IIB (Intervalo Inter-Bloco) foi variável e definido pelo participante. A ordem de apresentação dos blocos foi aleatorizada de forma independente para cada sujeito. O protocolo experimental completo teve a duração aproximada de 30 minutos, sendo que a ordem de apresentação das condições foi contrabalanceada. Os participantes foram instruídos para prestar atenção aos sons apresentados binauralmente através de auscultadores e para fixarem o olhar num ponto permanentemente apresentado num ecrã a 1.5 m do local onde se encontravam sentados, dentro da câmara de recolha de dados.

Registo EEG e Pré-processamento

Os registos EEG foram recolhidos com um amplificador *Advanced Neuro Technology* (ANT) Refa-32 e com uma touca de 32 eléctrodos dispostos no escalpe de acordo com o Sistema Internacional 10-5 alargado e referenciados aos mastóides. A taxa de amostragem foi de 512 Hz e foi aplicado um filtro analógico passa-baixo de 0.27×512 Hz. Um eléctrodo localizado entre FPz e Fz foi utilizado como terra e as impedâncias foram mantidas abaixo dos 10 k Ω em todos os eléctrodos.

Os registos contínuos EEG obtidos foram filtrados com recurso a um filtro digital passa-banda [0.3, 30] Hz. Os artefactos oculares associados aos pestanejos foram corrigidos através de uma decomposição ICA (Viola, *et al.*, 2004). O registo foi segmentado em épocas de 1000 ms (com início a 200 ms antes da apresentação do estímulo) e sujeito a uma remoção manual de artefactos. Procedeu-se à correção da linha de base e ao *averaging* por níveis de intensidade e por duração dos estímulos apresentados. Para N1 foram extraídas as medidas de amplitude de pico e latência de pico na janela temporal [80, 140] ms após a apresentação do estímulo. Para P2 foram extraídas as mesmas medidas na janela temporal [160, 250] ms após a apresentação do estímulo. Todas as etapas de processamento de sinal foram conduzidas com recurso ao EEGLAB, v. 9.0.4b (Makeig e Delorme, 2004), uma *toolbox* do *software* MATLAB.

RESULTADOS

Intensidade

A Figura 1 ilustra os gráficos com as *grand-averages* do protocolo da manipulação paramétrica da intensidade em Fz e Cz. A Figura 2 ilustra os mapas topográficos para os picos de N1 e P2 nas diferentes condições de intensidade.

ANOVA Medidas Repetidas: Amplitude de Pico

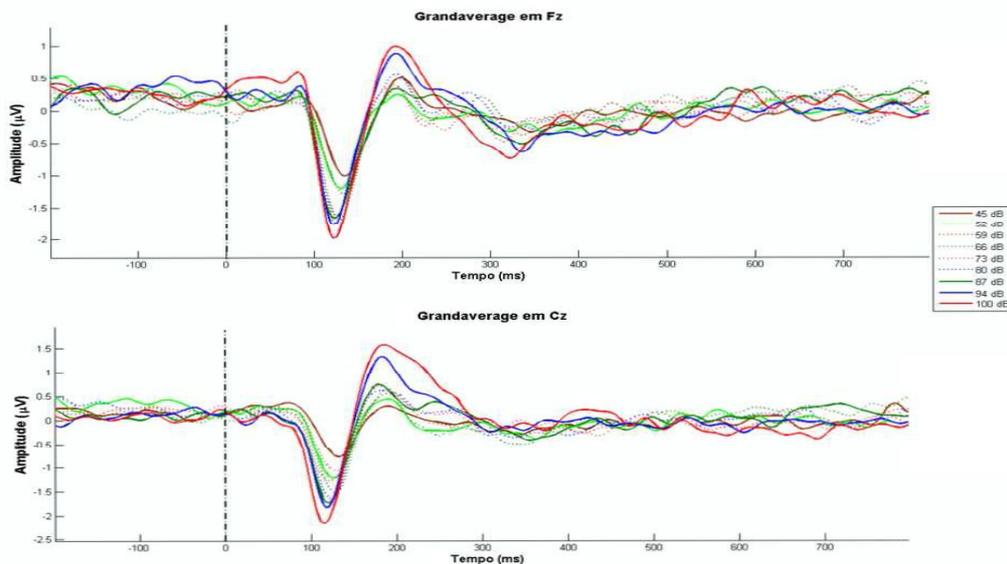
Para N1, verifica-se a violação do pressuposto da esfericidade²⁸ na interação eléctrodo * intensidade ($\epsilon=0.41$; $p=.001$). O teste revela uma interação significativa eléctrodo * intensidade com $F(6.7, 113.8)=2.95$, $p<.01$ com $\eta_p^2=.15$. A decomposição da interação revela um efeito significativo de intensidade na amplitude de pico de N1 em Fz ($\epsilon=0.53$; $p=.024$; $F(4.3, 72.6)=4.12$; $p<.01$), com $\eta_p^2=.20$, verificando-se maiores valores absolutos de amplitude de N1 para 100dB ($M=-2.65$; $DP=0.39$) quando comparado com 45dB ($M=-1.51$; $DP=0.24$) com $p=.04$. Em Cz, e assegurado o pressuposto da esfericidade, verifica-se um efeito significativo de intensidade ($F(8, 136)=5.84$; $p < .001$), com $\eta_p^2=.26$, e com N1 a revelar menor valor absoluto de amplitude²⁹: para 45dB ($M=-1.04$; $DP=0.23$) quando comparado com 80dB

²⁸ Em todas os testes de ANOVA para Medidas Repetidas é aplicado o Teste de esfericidade de Mauchly. Sempre que $p < .05$ assume-se que o erro da matriz de covariância não é proporcional para as variáveis dependentes em estudo (Field, 2009), aplica-se a correção de Greenhouse-Geisser e apresentam-se os valores de épsilon (ϵ).

²⁹ Para as comparações múltiplas utilizou-se a correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

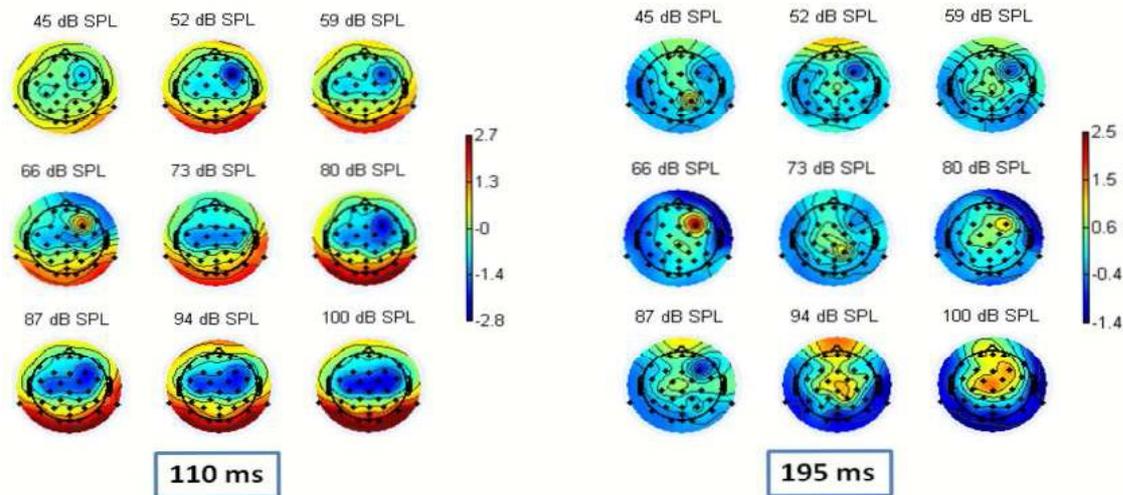
($M=-2.02$; $DP=0.2$), $p=.03$, com 87dB ($M=-1.97$; $DP=0.16$), $p=.015$ e com 100dB ($M=-2.38$; $DP=0.28$), $p=.003$; para 52dB ($M=-1.68$; $DP=0.23$) quando comparado com 90dB ($M=-2.38$; $DP=0.28$), $p=.034$; e para 59dB quando comparado com 87dB ($M=-1.97$; $DP=0.16$), $p=.035$ e com 100dB ($M=-2.38$; $DP=0.28$), $p=.045$. Em Pz não se verifica um efeito de intensidade na amplitude de pico de N1 ($F(8, 136)=0.54$; $p=ns.$).

Para P2 o teste revela uma interação significativa elétrodo * intensidade com $F(16, 272)=2.74$, $p < .001$ com $\eta_p^2=.14$. A decomposição da interação revela um efeito significativo de intensidade na amplitude de pico de P2 em Cz ($\epsilon=0.40$; $p=.001$; $F(3.22, 54.71)=10.54$; $p < .001$), com $\eta_p^2=0.38$, verificando-se maiores valores absolutos de amplitude de P2: para 100dB ($M=2.32$; $DP=1.92$) quando comparado com 45dB ($M=0.44$; $DP=0.96$), $p=.009$, com 52dB ($M=0.42$; $DP=0.97$), $p=.016$, com 66dB ($M=0.79$; $DP=1.13$), $p=.007$, com 73dB ($M=0.92$; $DP=0.73$), $p=.036$, com 80dB ($M=0.83$; $DP=1.05$), $p=.02$ e com 87dB ($M=1.22$; $DP=1.14$), $p=.006$; e para 94dB ($M= 1.73$; $DP=0.95$) quando comparado com 45dB ($M=0.44$; $DP=0.96$), $p=.001$, com 52dB ($M=0.42$; $DP=0.97$), $p=.001$, com 59dB ($M=0.63$; $DP=1.06$), $p=.001$, com 66dB ($M=0.79$; $DP=1.13$), $p=.01$, com 73dB ($M=0.92$; $DP=0.73$), $p=.029$ e com 80dB ($M=0.83$; $DP=1.05$), $p=.016$. Para Fz ($\epsilon=0.50$; $p=.002$; $F(4.02, 68.34)=1.71$; $p=ns.$) e Pz ($\epsilon=0.57$; $p=.02$; $F(4.56, 77.5)=1.19$; $p=ns.$) não se verificaram efeitos significativos de intensidade.



Nota. μV : microvolts; dB: decibéis SPL; ms: milissegundos.

Figura 1: Grand-averages da condição de manipulação da intensidade em Fz (cima) e Cz (baixo).



Notas. dB: decibéis SPL; ms: milissegundos.

Figura 2: Mapas topográficos para a condição de manipulação paramétrica da intensidade aos 110 milissegundos (esquerda) e aos 195 milissegundos (direita).

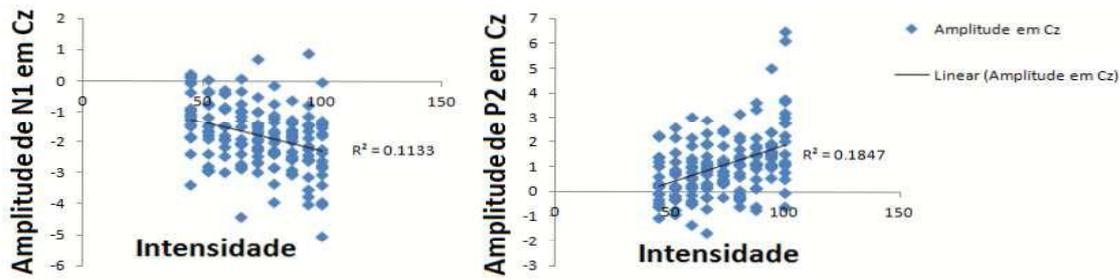
ANOVA Medidas Repetidas: Latência de Pico do Componente

Para N1, verifica-se a violação do pressuposto da esfericidade na interação eletrodo * intensidade ($\epsilon=0.41$; $p<.001$). O teste revela uma interação marginalmente significativa eletrodo * intensidade com $F(6.55, 111.32)=1.84$, $p=.09$ com $\eta_p^2=.10$. A decomposição da interação revela um efeito significativo de intensidade na latência de pico de N1 em Cz ($\epsilon=0.52$; $p=.004$; $F(4.18, 71.11)=5.86$; $p<.001$) com $\eta_p^2=.26$, verificando-se menores valores latência de pico de N1 para: 100dB ($M=122.97$; $DP=1.76$) quando comparado com 45dB ($M=134.04$; $DP=1.93$), $p=.001$, com 52dB ($M=131.65$; $DP=1.96$), $p=.017$, com 59dB ($M=130.56$; $DP=2.20$), $p=.003$ e com 66dB ($M=132.30$; $DP=2.02$), com $p=.003$; e para 94dB ($M=122.75$; $DP=2.56$) quando comparado com 45dB ($M=134.04$; $DP=1.93$), $p=.003$, e com 59dB ($M=130.56$; $DP=2.20$), $p=.045$. Verifica-se um efeito significativo de intensidade em Pz ($\epsilon=0.51$; $p<.001$; $F(4.05, 68.8)=2.91$, $p=.027$) com $\eta_p^2=.17$, observando-se maiores amplitudes de latência de pico de N1 para 45dB ($M=110.60$; $DP=5.30$) quando comparado com 73dB ($M=92.80$; $DP=3.41$), $p=.03$ e com 80dB ($M=96.06$; $DP=4.35$) com $p=.03$. Para Fz ($\epsilon=0.36$; $p < .001$; $F(2.91, 49.5)=1.19$; $p=ns.$) não se verificaram efeitos significativos de intensidade.

Para P2, e assegurado o pressuposto da esfericidade, o teste não revela uma interação significativa eletrodo * intensidade com $F(16, 272)=0.99$, $p=ns.$

Correlação e análise de tendências: intensidade e amplitude de pico (Cz)

Verifica-se uma correlação moderada baixa entre os valores absolutos de amplitude de pico de N1 a intensidade da estimulação ($r=.34$, $p<.001$) e uma correlação moderada entre a amplitude de pico de P2 e a intensidade do estímulo ($r=.43$, $p<.001$). A análise de tendências revela o modelo de ajuste linear como os que melhor explica a relação entre a amplitude de Pico de N1 e a Intensidade em Cz com $r^2=.11$. Já para P2, o modelo linear é o que melhor explica a relação entre os valores de amplitude de Pico e a Intensidade $r^2=.18$. Os gráficos de dispersão encontram-se ilustrados na Figura 3.



Notas. Amplitude em microvolts; Intensidade em decibéis SPL.

Figura 3: Gráfico de dispersão e tendência dos valores de amplitude de pico de N1 (esquerda) e P2 (direita) em Cz, por intensidade de estimulação.

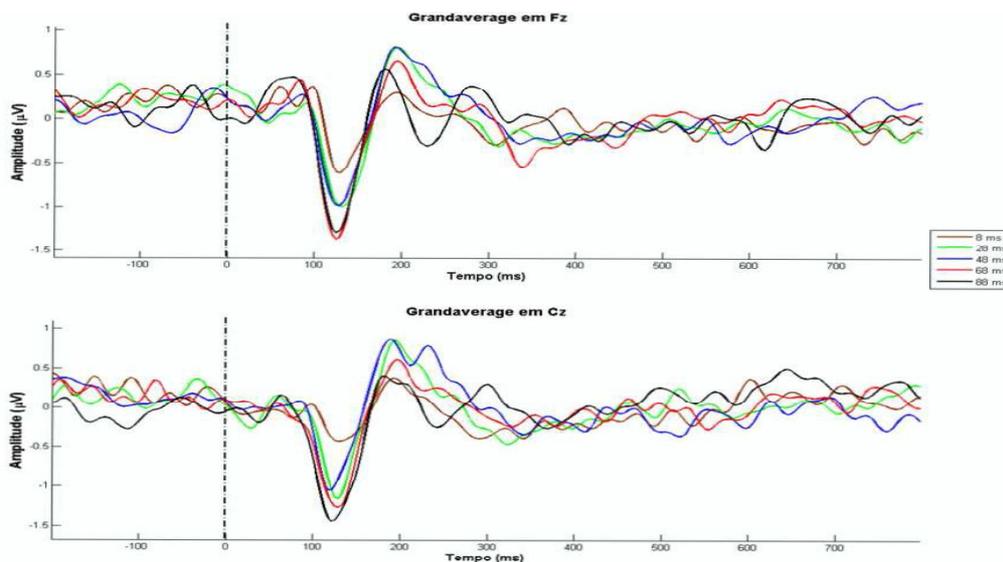
Duração

A Figura 4 ilustra os gráficos com as *grand-averages* do protocolo da manipulação paramétrica da duração em Fz e Cz.

ANOVA Medidas Repetidas: Amplitude de Pico

Para N1, e assegurado o pressuposto da esfericidade, o teste revela uma interação significativa eletrodo * duração com $F(8, 136)=3.88, p<.001$ com $\eta_p^2=.19$. A decomposição da interação revela um efeito significativo de duração na amplitude de pico de N1 em Fz ($F(4, 68)=2.66; p=.04$), com $\eta_p^2=0.14$. Contudo, o teste com correção para comparações múltiplas não revelou qualquer diferença entre os diferentes níveis de duração. Em Pz verifica-se um efeito de duração ($F(4, 68)=4.78; p=.002$) com $\eta_p^2=.22$, verificando-se maiores valores absolutos de amplitude de pico de N1 para 8ms ($M=0.67; DP=0.17$) quando comparado com 88ms ($M=-0.09; DP=0.15$), $p=.01$. Em Cz não se verifica um efeito de duração na amplitude de pico de N1 ($\epsilon=0.66; p=.046; F(2.7, 45.1)=2.08; p=ns.$).

Para P2, e assegurado o pressuposto da esfericidade, não se verifica uma interação significativa eletrodo * duração: $F(8, 136)=0.85, p<ns.$



Notas. μV : microvolts; ms: milissegundos.

Figura 4: *Grand-averages* da condição de manipulação da duração em Fz (cima) e Cz (baixo).

ANOVA Medidas Repetidas: Latência de Pico do Componente

Para N1, verifica-se a violação do pressuposto da esfericidade na interação eletrodo * duração ($\epsilon=0.55$; $p=.01$). Não se verifica interação eletrodo * duração: $F(4.43, 75.26)=0.80$, $p=ns.$

Para P2, verifica-se a violação do pressuposto da esfericidade na interação eletrodo * duração ($\epsilon=0.72$; $p=.02$). O teste revela uma interação significativa eletrodo * duração com $F(4.57, 77.56)=2.51$, $p=.042$ e com $\eta_p^2=.18$. A decomposição da interação demonstra um efeito de duração em Pz com $F(4, 68)=3.02$, $p=.024$ e com $\eta_p^2=.15$. O teste de comparação múltipla revela uma diferença marginalmente significativa, verificando-se maiores valores de latência de pico para 88ms ($M=198.63$; $DP=7.89$) quando comparado com 28ms ($M=173.24$; $DP=7.87$), $p=.053$. Para Fz ($F(4, 68)=1.57$, $p=ns.$) e Cz ($F(4, 68)=0.74$, $p=ns.$) não se verifica um efeito de duração na latência de pico do componente.

CONCLUSÕES

O principal objetivo do plano de investigação conduzido prende-se com a dissociação das modulações dos componentes N1 e P2, através da manipulação paramétrica das propriedades físicas da estimulação num protocolo de estimulação repetida, nomeadamente nos efeitos da variação da intensidade e da duração nas amplitudes e latências de pico dos componentes do ERP auditivo.

Na condição de manipulação paramétrica da intensidade, verifica-se uma tendência para aquilo a que a literatura descreve como uma dependência da intensidade nas amplitudes de N1 e P2 (Hensch, Herold, Diers, Armbruster, & Brocke, 2008; Mulert, et al., 2005). Efetivamente, os dados sugerem que a valores de intensidade mais elevados (94 e 100 dB SPL) correspondem valores mais elevados de amplitude de pico de N1 e P2 em Fz e Cz, com um tamanho de efeito relevante ($\eta_p^2 \geq 0.20$). A análise de tendências sugere uma relação similar da intensidade com as amplitudes de pico de N1 e P2 em Cz, com valores similares de ajuste para os modelos linear e quadrático. Mulert e colaboradores (2005), utilizando um protocolo de estimulação em que estímulos de 60, 80 e 100 dB SPL eram apresentados de forma aleatória com um ISI de 9 s, replicaram o efeito da dependência da intensidade com recurso a Ressonância Magnética funcional (fMRI), reportando uma relação linear positiva entre o número de vóxeis ativos no Giro de Heschl, localizado no córtice auditivo primário e a intensidade sonora da estimulação.

A investigação focada na dependência da intensidade da estimulação associada aos ERP's auditivos tem sido amplamente utilizada na descrição dos défices associados ao sistema de transmissão serotoninérgico em patologias como enxaquecas crónicas, perturbação de ansiedade generalizada, perturbação de pós-stress traumático, perturbação de personalidade limite, alcoolismo, depressão e esquizofrenia (Hegerl, Gallinat, & Juckel, 2001). De facto, este é um dos primeiros estudos que procura compreender as modulações de N1 e P2, na sua relação com a intensidade da estimulação, tendo como objetivo a dissociação paramétrica da atividade associada a estes componentes.

Se, por um lado, os dados de amplitude de pico dos componentes sugerem modulações similares para N1 e P2, por outro lado os dados relativos à latência de pico ilustram uma antecipação do pico de N1 para intensidades mais elevadas, ao passo que as medidas de latência de pico de P2 não sugerem qualquer relação com a intensidade da estimulação, contrariando as relações sugeridas por Adler e Adler (1989), que reportaram uma relação quadrática entre a latência de pico dos componentes N1 e P2 e a intensidade da estimulação, com latência mínima aos 70 dB SPL. Apesar de não considerarmos que as diferenças nas latências de pico associadas a N1 e P2 sejam um índice que permita uma dissociação da atividade de N1 e P2 em algoritmos de estimação dos geradores da atividade diferencial de N1 e P2, estas relações levantam uma questão: serão as variações de amplitude de N1 e P2 produto de efeitos semelhantes da intensidade nas modulações diferenciais de ambos os componentes ou o efeito da diminuição da sobreposição da atividade de N1 e P2 provocada por uma

distância temporal superior entre os picos de N1 e P2? A diminuição da interferência da negatividade da fase terminal de N1 tornaria a modulação de P2 'menos negativa' e poderia originar maiores amplitudes de pico do componente. Se este problema carece de evidência empírica que caracterize estas modulações diferenciais, é possível que a dissociação da atividade de N1 e P2 seja mais efetiva em protocolos experimentais que utilizem intensidades superiores a 90 dB SPL, na medida em que potenciam a maximização da distância temporal entre os picos de N1 e P2.

Na condição de manipulação paramétrica da duração da estimulação sonora, os dados não sugerem uma relação efetiva entre as medidas de amplitude de pico e latência de pico de N1 e P2, como sugerido por Alain e colaboradores (1997).

Os dados descritos revelam que a hipótese de investigação 1 (H1) tende a confirmar-se, corroborando a dependência da intensidade das amplitudes de N1 e P2. Para o teste da hipótese 2 (H2), esta tende a infirmar-se, na medida em que os dados não sugerem relação entre a manipulação paramétrica da duração do estímulo e as amplitudes de pico de N1 e P2. Como tal, um protocolo de estimulação que permita a manipulação combinada da intensidade e da duração da estimulação não se apresenta como uma boa solução para a dissociação das modulações de N1 e P2.

Num estudo recente, Costa-Faidella, Baldeweg, Grimm e Escera (2011), investigaram o fenómeno da supressão da amplitude dos ERP's auditivos com a repetição de estímulos auditivos (a partir de agora designada por habituação) do ponto de vista da probabilidade temporal de ocorrência de um estímulo. Segundo os autores, a atividade relacionada com o componente P2 varia de acordo com a probabilidade de ocorrência de uma determinada estimulação. Esta atividade estaria, segundo os autores, relacionada com a faculdade que o sistema de processamento auditivo possui de extrair funções probabilísticas, com o objetivo de prever eventos futuros. Os dados, apresentados sob o ponto de vista da habituação com a repetição sugerem uma dissociação paramétrica de N1 e P2 para ISI's imprevisíveis com este componente a ser modulado de forma diferencial pela dimensão das séries (3, 6 ou 12 tons), ao passo que a amplitude de N1 se mantém constante. A dissociação paramétrica de N1 e P2, no espectro dos ERP's auditivos, é marcada pelo problema da sobreposição temporal da atividade de componentes como o MMN. Este componente é uma onda de diferença que se associa a variações imediatas nas propriedades físicas do estímulo e que é modulado pela distância temporal entre os estímulos (Kisley, Noecker & Guinther, 2004; Näätänen & Picton, 1987). Assim, as variações verificadas por Costa-Faidella e colaboradores (2011) podem estar relacionadas com interações associadas à sobreposição temporal de atividade MMN residual e não a um efeito de supressão da habituação e, em última análise, de dissociação paramétrica de N1 e P2.

De facto, o papel do P2 no espectro do processamento auditivo não é claro. O sistema de processamento auditivo converte a onda sonora em padrões distintos de atividade neuronal, que posteriormente são integrados com informação proveniente de outros sistemas neuronais, modulando o comportamento de resposta à estimulação, que podem incluir movimentos de orientação em direção à fonte da estimulação acústica, que, por exemplo, desempenham um papel fundamental na comunicação intra-espécie (Purves, et al., 2004). A compreensão do significado funcional da atividade relacionada com o P2 depende da identificação dos geradores desta atividade, delimitando a fase do processamento de informação em que esta atividade ocorre. A manipulação paramétrica e independente do P2 auditivo é fundamental para esta compreensão, o que salienta a importância de investigação fundamental centrada neste componente.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é financiado por Fundos FEDER através do Programa Operacional Factores de Competitividade – COMPETE e por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projecto «PTDC/PSI-PCO/099528/2008».

CONTACTO PARA CORRESPONDÊNCIA

Tiago de Oliveira Paiva
Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Porto
Rua Alfredo Allen, s/n
4200-135 Porto
e-mail: tiagopaiva@fpce.up.pt

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adler, G., & Adler, J. (1989). Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range. *Audiology*, *28*(6), 316–324.
- Alain, C., Woods, D. L., & Covarrubias, D. (1997). Activation of duration-sensitive auditory cortical field in humans. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, *104*, 531-539.
- Barry, R. J., Cocker, K. I., Anderson, J. W., Gordon, E., & Rennie, C. (1992). Does the N100 evoked potential really habituate? Evidence from a paradigm appropriate to a clinical setting. *International Journal of Psychophysiology*, *13*, 9-16.
- Budd, T. W., Robert, J. B., Gordon, E., Rennie, C., & Michie, P. T. (1998). Decrement of the N1 auditory event-related potential with stimulus repetition: habituation vs. refractoriness. *International Journal of Psychophysiology*, *31*, 51-68.
- Costa-Faidella, J., Baldeweg, T., Grimm, S., & Escera, C. (2011). Interactions between "what" and "when" in the auditory system: temporal predictability enhances repetition suppression. *The Journal of Neuroscience*, *31*(50), 18590-18597.
- Crowley, K. E., & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: Age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 732-744.
- Dempster, F. N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: toward a unified theory of cognitive development and aging. *Development Review*, *12*, 45–75.
- Dempster, F.N. (1991). Inhibitory processes: a neglected dimension of intelligence. *Intelligence*, *15*, 157–173.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. D. (2007). Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. In J. Caciopo, L. G. Tassinari, & G. G. Berntson (Ed.), *The Handbook of Psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Field, A. P. (2009). *Discovering statistics using SPSS: and sex and drugs and rock 'n' roll* (3rd Edition). London: Sage.
- Hari, R., Hamalainen, H., Hamalainen, M., Kekoni, J., Sams, M., & Tiihonen, J. (1990). Separate finger representations at the human second somatosensory cortex. *Neuroscience*, *37*(1), 245-249.
- Hari, R., Pelizzone, M., Makela, J. P., Hallstrom, J., Leinonen, L., & Lounasmaa, O. V. (1987). Neuromagnetic responses of the human auditory cortex to on- and offsets of noise bursts. *Audiology*, *26*(1), 31-43.
- Hegerl, U., Gallinat, J., & Juckel, G. (2001). Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *Journal of Affective Disorders*, *62*, 93–100.
- Hensch, T., Herold, U., Diers, K., Armbruster, D., & Brocke, B. (2008). Reliability of intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* *119*, 224-36.
- Kayser, J., & Tenke, C.E. (2003). Optimizing PCA methodology for ERP component identification and measurement: Theoretical rationale and empirical evaluation. *Clinical Neurophysiology*, *114*(12), 2307-2325.

- Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., Roelofs, J. W., & Slangen, J. L. (1989). Initial and change-orienting reactions on trial event-related potentials. *Biological Psychology*, *28*(3), 199-226.
- Kisley, M.A., Noecker, T.L., & Guinther, P.M. (2004) Comparison of sensory gating to mismatch negativity and self-reported perceptual phenomena in healthy adults. *Clinical Psychophysiology*, *41*, 604-612.
- Kryter, K. D. (1970). *The effects of noise on man*. New York: Academic Press.
- Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
- McCarley, R. W., O'Donnell, B. F., Niznikiewicz, M. A., Salisbury, D. F., Potts, G. F., Hirayasu, Y., Nestor, P. G., & Shenton, M. E. (1997). Update on electrophysiology in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, *9*, 373-386.
- Mulert, C., Jäger, L., Propp, S., Karch, S., Störmann, S., Pogarell, O., Möller, C., ... & Hegerl, U. (2005). Sound level dependence of the primary auditory cortex: Simultaneous measurement with 61-channel EEG and fMRI. *Neuroimage*, *28*(1), 49-58.
- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375-425.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson R. J., ... & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, *37*, 127-152.
- Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I., & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials: I. Evaluation of components. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. *36*, 179-190.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D, Hall, W. C., Lamantia, A., McNamara, O., & Williams, S. M. (2004). *Neuroscience*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- Roth, W. T., Ford, J. M., Lewis, S. J., & Kopell, B. S. (1976). Effects of stimulus probability and task-relevance on event-related potentials. *Psychophysiology*, *13*(4), 311-317.
- Sanei, S., & Chambers, J. A. (2007). *EEG Signal Processing*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- Vaughan, H.G., Jr., & Ritter, W. (1970). The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, *28*, 360-367.
- Viola, F.C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T., & Debener, S. (2009) Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clinical Neurophysiology* *120*, 868-877.