

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Facoltà di Ingegneria
Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria
Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Tesi di Laurea

Metodi adattativi per la rimozione di artefatti TMS dal segnale EEG

Adaptive methods for removing TMS artifacts from
EEG signal

Relatore:
Prof.ssa Gianna Maria Toffolo
Correlatore:
Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Laureando:
Francesco Cecotti
Matr. 603580

Anno Accademico 2011-12

*ai miei genitori,
a Sara,
grazie per essere sempre stati al mio fianco*

Sommario

Dopo una breve introduzione nel Capitolo 1 e una presentazione della strumentazione TMS e delle problematiche connesse alla registrazione del tracciato EEG nel Capitolo 2, viene illustrato il lavoro scopo del presente progetto di tesi.

Obiettivo del seguente elaborato è la messa a punto di un metodo adattativo in grado di stimare la deriva che viene registrata sul tracciato EEG a seguito della stimolazione TMS e successivamente sottrarla al segnale per eliminarla dal tracciato e permettere quindi lo studio della latenza e delle ampiezze dei potenziali evocati. Gli effetti della TMS sul tracciato EEG hanno una diretta dipendenza da numerosi parametri la cui scelta è critica sui risultati ottenuti; per questo motivo nel Capitolo 3 viene presentato il design sperimentale delle sessioni di acquisizioni dei dati. Nel Capitolo 4 viene illustrata la strategia adottata per l'elaborazione del segnale e l'implementazione dell'algoritmo. Nel Capitolo 5 sono illustrati i risultati ottenuti e, infine, nel Capitolo 6 sono presentate le conclusioni del progetto.

Indice

Sommario	i
1 Introduzione	1
2 Stimolazione Magnetica Transcranica	3
2.1 Introduzione	3
2.2 Effetti della Stimolazione TMS	6
2.3 Artefatto Elettromagnetico	8
3 Dati e Protocolli Sperimentali	11
3.1 Strumentazione	11
3.2 Procedura Sperimentale	13
3.3 Pre-Elaborazione dei Dati	14
4 Metodi Adattativi per la Rimozione dell'Artefatto	17
4.1 Implementazione	20
4.1.1 Selezione del Canale	21
4.1.2 Stima della Deriva	26
4.1.3 Sottrazione	27
5 Risultati	29
5.1 C3 Parallelo	30
5.2 C3 Perpendicolare	39
5.3 C4 Parallelo	48
5.4 C4 Perpendicolare	57
6 Conclusioni	65
A Codici	67
A.1 Selezione del Canale	67
A.2 Correzione del Segnale	72
A.3 Funzione Costo	76
Bibliografia	77

Capitolo 1

Introduzione

Il presente progetto propone un algoritmo adattativo che ha come scopo l'eliminazione dell'artefatto registrato nel tracciato dell'elettroencefalogramma che si sovrappone al potenziale evocato a seguito di stimolazione tramite TMS. L'EEG è un metodo di acquisizione finalizzato alla descrizione dell'attività cerebrale caratterizzato da una risoluzione temporale di pochi millisecondi e che, quindi, permette il monitoraggio degli eventi transitori che caratterizzano tale segnale. L'elevata risoluzione temporale dell'EEG permette la coregistrazione dell'attività elettroencefalografica durante la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) [12].

La TMS, col passare del tempo, si è imposta come tecnica di indagine non invasiva. Questo tipo di analisi fornisce importanti informazioni riguardanti la reattività e la connettività corticale in risposta alla stimolazione magnetica, inoltre l'uso combinato con strumentazioni per la registrazione del segnale elettroencefalografico può essere utilizzato per studiare come la TMS interagisca con la normale attività ritmica del cervello. La TMS, infatti, viene utilizzata per indurre un'attività elettrica transitoria in un'area relativamente circoscritta del cervello al fine di depolarizzare un certo numero di neuroni. Questo provoca una momentanea inibizione dell'area stimolata che interferisce con le performance in diverse tasks sensoriali motorie o cognitive [15]. Gli effetti dovuti a stimolazione TMS sono influenzati da numerose variabili quali, ad esempio, il numero di stimoli, il tempo che intercorre tra uno stimolo e un altro, le regioni target, il tipo di strumentazione utilizzata (bifasica o monofasica) e il tipo di coil (focale o circolare).

Questo lavoro di tesi nasce dalla collaborazione con il gruppo di ricerca della Professoressa Bisiacchi del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova. L'ambito di ricerca da loro seguito riguarda la caratterizzazione dell'artefatto e, principalmente, delle componenti evocate dalla TMS (TEP). I dati sperimentali presentati ed elaborati in questa tesi sono stati ottenuti grazie a delle sedute di acquisizione condotte nel Dipartimento di Psicologia Generale. Le sessioni sperimentali considerate in questo

studio si componevano di 4 blocchi per soggetto: ogni blocco era caratterizzato dalla posizione dell'elettrodo stimolato dalla TMS e dall'orientamento del coil rispetto ai cavi del suddetto elettrodo. Per tutti i blocchi sono state effettuate 60 stimolazioni utilizzando un coil focale e strumentazione monofasica.

Nonostante la presenza di preamplificatori che hanno prevenuto la saturazione del sistema di acquisizione del segnale EEG, gli artefatti indotti dalla stimolazione TMS non sono stati totalmente eliminati. Questo ha portato alla presenza di una deriva del segnale che si manifesta immediatamente dopo la stimolazione TMS e persiste per un lasso di tempo che può variare da 500 ms a oltre 1 s dall'istante di stimolazione e con ampiezze fortemente variabili in relazione alla posizione dell'elettrodo rispetto al punto di stimolazione. Queste differenze nelle caratteristiche della deriva sono legate anche alla posizione dell'elettrodo stimolato dal coil e, per questo, si manifestano in modo variabile anche nei tracciati degli altri elettrodi della cuffia in relazione alla loro posizione rispetto al punto di stimolazione. La presenza dell'artefatto non permette la corretta valutazione dei parametri caratterizzanti la risposta evocata dalla TMS a livello corticale.

L'algoritmo proposto ha come scopo quello di eliminare la deriva del segnale in un intervallo di tempo che va dai 20 ai 500 ms successivi all'istante di stimolazione. Per la messa a punto dell'algoritmo e per la verifica dello stesso sono stati utilizzati i dati raccolti dal gruppo della professoressa Bisiacchi.

In fase di elaborazione, per ciascun soggetto, i dati sono stati suddivisi nei 4 blocchi che costituivano l'esperimento, caratterizzati dal punto stimolato dalla TMS (elettrodo C3 o C4) e dall'orientamento del coil rispetto ai fili che collegano l'elettrodo alla strumentazione (posizione parallela o perpendicolare). Per ognuno dei blocchi si è proceduto all'elaborazione del segnale calcolato come media dei trials selezionati dai 60 ottenuti dalla sessione sperimentale eliminando i trials che presentavano blink. Dai tracciati ottenuti si è selezionato una finestra temporale che va dai 0.5 ms precedenti lo stimolo ai 2 secondi successivi. L'analisi della deriva e la sua correzione sono stati effettuati in un intervallo di tempo che inizia 20 ms e termina 500 ms dopo la stimolazione TMS.

Capitolo 2

Stimolazione Magnetica Transcranica

2.1 Introduzione

La TMS è un metodo utilizzato nello studio delle funzioni cognitive mediante l'inibizione di un'area del cervello tramite stimolazione magnetica. Questo tipo di metodica prevede la stimolazione diretta del cervello attraverso lo scalpo intatto del soggetto e non provoca dolore sulla superficie. Lo stimolatore produce un campo magnetico delle stesse dimensioni di quello di un MRI scanner ma della durata di solo alcuni millisecondi. Il campo magnetico facilmente penetra lo scalpo e il cranio del soggetto e, grazie al fatto che varia molto rapidamente (da zero ad un valore elevato e poi di nuovo a zero in circa 1 ms), induce una corrente elettrica nell'area del cervello sottostante il coil [22].

La prima strumentazione in grado di generare tale stimolo fu introdotta nel 1985 [6], presentata come procedura da affiancare alla Stimolazione Elettrica Transcranica (comunemente nota come Elettroshock) ma per le sue caratteristiche, come ad esempio la limitata invasività, si prefigurava come effettivo sostituto della TES nell'ambito dell'impiego terapeutico e in quello della ricerca. La TES prevede, infatti, la stimolazione tramite un flusso di corrente direttamente sullo scalpo del soggetto che prova, di conseguenza, dolore. La TMS, al contrario, provoca la depolarizzazione delle regioni della corteccia cerebrale senza interessare i tessuti superficiali - tranne alcuni casi in cui si possono verificare delle contrazioni dei muscoli cranici - e soprattutto non richiede anestesia, per cui il paziente è lucido durante le sedute sperimentali, può svolgere le tasks assegnate e, una volta terminata la sessione, può immediatamente ritornare a svolgere qualsiasi tipo di attività.

Il principio su cui si basa la TMS è la legge di Faraday che descrive il fenomeno dell'induzione elettromagnetica. Secondo questa legge quando il flusso del campo magnetico, attraverso la superficie delimitata da un circuito

elettrico, è variabile nel tempo, nel circuito si genera una forza elettromotrice indotta proporzionale all'opposto della variazione temporale del flusso. La corrente prodotta si oppone alla variazione del flusso magnetico. Nella TMS viene applicato un campo magnetico per una durata compresa tra i 150 e gli 800 μs che depolarizza i neuroni della corteccia cerebrale in modo del tutto simile ad una stimolazione periferica convenzionale. Il campo magnetico viene generato tramite un elevato flusso di corrente di circa 5000 A attraverso gli avvolgimenti di rame all'interno del coil utilizzato per somministrare lo stimolo al paziente.

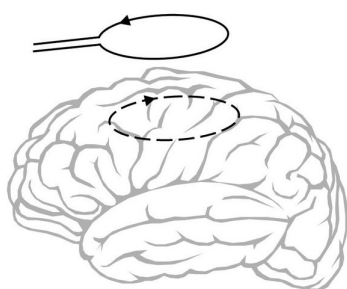


Figura 2.1: Il principio basilare della stimolazione magnetica transcranica per cui una corrente tempo variabile in un avvolgimento esterno induce una corrente nel cervello.

Generalmente la strumentazione utilizzata per la TMS si compone di tre moduli: uno o più booster, il coil e il corpo centrale. I booster sono essenzialmente dei condensatori che servono ad accumulare l'energia necessaria a generare l'intenso flusso di corrente. Il coil è l'estremità mobile della strumentazione, collegato al corpo centrale solo da un cavo; l'operatore può facilmente utilizzarlo posizionandolo ed orientandolo a piacimento sullo scalpo del paziente in modo da stimolare diverse regione corticali a seconda del protocollo sperimentale seguito nella specifica sessione. I coil si classificano in base alla loro forma, in quanto questa influisce sulla morfologia del campo magnetico. I coil circolari producono un campo magnetico i cui massimi sono localizzati nella periferia della regione sottostante il coil stesso. I coil focali, invece, hanno la forma di un otto in quanto sono formati da due coil circolari affiancati e generano un campo magnetico il cui picco di intensità è localizzato nel punto di minima distanza tra le due spire. In questo modo la regione stimolata utilizzando questo tipo di coil è più ristretta: questo garantisce un aumento della precisione. Il terzo modulo della strumentazione TMS consiste nel così detto corpo centrale, che è l'elemento di connessione tra il coil e i booster. Esso permette di cambiare, a seconda dell'applicazione, l'intensità, la durata e la tipologia dello stimolo. L'intensità dello stimolo somministrato dalla macchina viene espresso in percentuale in relazione al

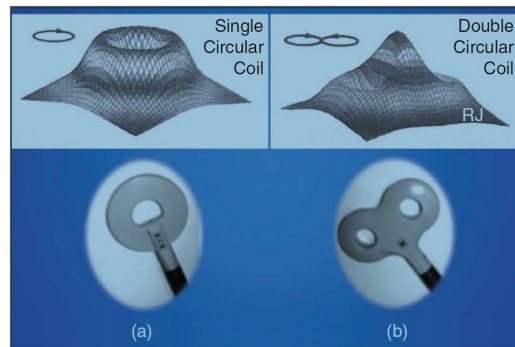


Figura 2.2: **(a)** Coil circolare con il relativo campo di stimolazione prodotto. Si noti che la parte di massima intensità è localizzata lungo la circonferenza mentre quella di minima intensità è localizzata al centro del coil. **(b)** Coil focale. Si noti come la massima stimolazione corrisponde al punto di minima distanza tra le due spire.

massimo campo magnetico che la macchina può generare. Le apparecchiature odierne possono produrre campi magnetici che arrivano anche ai 3 T. Durante le sedute sperimentali dai cui sono stati ricavati i dati elaborati in questa tesi l'intensità massima possibile era di 1 T.

Un altro elemento che caratterizza la TMS è il tipo di stimolo generato dalla strumentazione. In letteratura sono descritti strumenti bifasici e monofasici. Per quanto riguarda i primi, essi sono contraddistinti dal fatto che il circuito permetta l'erogazione delle due fasi di polarità opposta della corrente con la successiva dissipazione delle ulteriori oscillazioni. L'altro gruppo di stimolatori, invece, è caratterizzato dall'inserimento di un diodo all'interno del circuito che consente la distribuzione di soli impulsi monofasici: questo permette l'induzione di correnti con un rapido fronte di salita e un ritorno lineare allo zero. Un altro parametro caratterizzante la stimolazione è la direzione della corrente indotta. Per esempio, in un coil circolare, connesso a strumentazione monofasica, il flusso di corrente ha senso orario; allora la corrente indotta circola in senso antiorario su di un ipotetico piano parallelo al coil provocando una maggiore attivazione dell'emisfero destro. Questo è dovuto al fatto che la corrente con direzione postero-anteriore è la più efficace nell'attivare la corteccia motoria [11]. Questa proprietà rappresenta un altro dei vantaggi rispetto alla stimolazione elettrica mediante la quale è possibile fissare solamente la posizione della sorgente del flusso ma non il percorso della corrente. Inoltre i neuroni che compongono la corteccia cerebrale sono contraddistinti da uno specifico orientamento spaziale e dal fatto che vengono influenzati maggiormente da un gradiente elettrico parallelo al loro assone, per questi motivi la stimolazione magnetica risulta più selettiva della stimolazione elettrica consentendo l'attivazione di popolazioni specifiche di neuroni corticali.

I protocolli di stimolazione TMS presenti in letteratura sono tre [22]: il single-pulse, in cui la stimolazione avviene tramite una serie di impulsi singoli che interferiscono con i processi cerebrali; il paired-pulse in cui la stimolazione si compone di due impulsi, utilizzato in particolare nello studio dei processi inibitori della corteccia; ed il protocollo rTMS in cui la stimolazione consiste in un treno di impulsi somministrati in un lasso di tempo prestabilito. Quest'ultima tipologia si divide a sua volta in rTMS ad alta frequenza, se le stimolazioni hanno frequenza maggiore di 1 Hz e rTMS, e a bassa frequenza, se le stimolazioni hanno frequenza minore di 1 Hz.

Per evitare di provocare artefatti non desiderati all'interno del tracciato, l'operatore deve impedire il contatto fisico tra coil ed elettrodo poiché questo provocherebbe rumore ad alta e bassa frequenza. Allo stesso tempo, però, il coil non deve essere mantenuto a una distanza troppo elevata dalla cuffia EEG per evitare una diminuzione della penetrazione dell'impulso magnetico all'interno del cervello.

Durante la stimolazione il flusso rapido ed intenso di corrente nelle spire all'interno del coil provocano un rumore di tipo meccanico dovuto allo spostamento dei fili, in altri casi invece lo stimolo investe i muscoli cranici e ne provoca la contrazione. Per controllare l'influenza dei potenziali acustici o somatosensitivi così generati, è consigliabile registrare un tracciato di controllo [5]. Nelle sedute sperimentali presentate in questo lavoro di tesi, i trials che presentavano potenziali somatosensitivi sono stati eliminati, mentre, per prevenire quelli acustici, il partecipante all'esperimento utilizzava degli auricolari per coprire il click della TMS.

2.2 Effetti della Stimolazione TMS

La TMS porta all'attivazione dei neuroni della zona corticale del cervello provocando la generazione di potenziali d'azione o potenziali post sinaptici. Il campo magnetico che si sviluppa dal coil è caratterizzato da un'intensità che diminuisce rapidamente con l'aumento della distanza dal punto di somministrazione. Per questo motivo gli stimoli riescono a raggiungere solo gli elementi neurali nella corteccia cerebrale e nella sostanza bianca sottocorticale e quindi non interessano aree più profonde del cervello. Il flusso indotto di corrente dura per circa $200 \mu s$ e ha un'ampiezza simile a quella prodotta da una stimolazione convenzionale applicata direttamente al cervello. Questa è sufficiente, come già detto, ad attivare gli assoni dei neuroni nella corteccia e la sostanza bianca subcorticale, ma non è abbastanza elevata per stimolare il corpo cellulare dei neuroni corticali che hanno una soglia più elevata [22]. Per poter raggiungere le zone cerebrali più profonde, bisognerebbe generare campi magnetici di intensità maggiore in modo da contrastare l'indebolimento della stimolazione in funzione dell'aumento della distanza, ma così facendo si produrrebbe una più elevata attività delle zone corticali con con-

seguito aumento dell'artefatto registrato dall'EEG e quindi della difficoltà nell'interpretazione del tracciato.

L'esatto meccanismo di azione della TMS sull'attività cerebrale non è com-

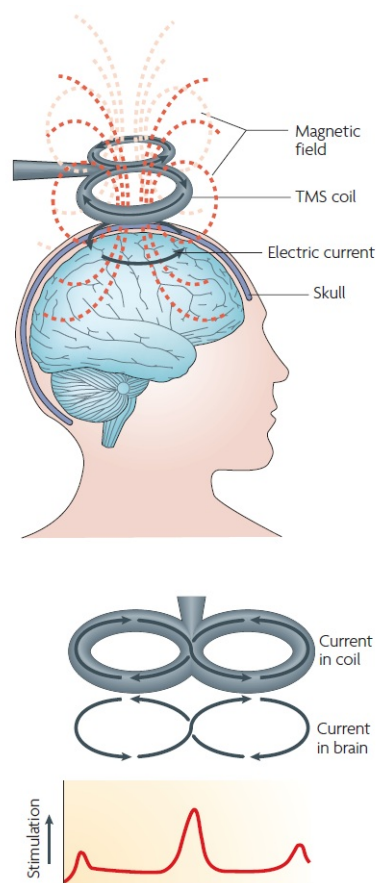


Figura 2.3: Effetti della stimolazione TMS nel cervello.

pletamente chiaro. Un impulso, infatti, tende a diffondersi, dopo pochi millisecondi, in diverse aree funzionalmente connesse portando così all'attivazione sia di neuroni vicini all'area stimolata che di neuroni più distanti [1]. Inoltre la stimolazione indotta può essere sia inibitoria che eccitatoria [22]. Queste caratteristiche dell'impulso fanno sì che la TMS abbia come effetto una sorta di interferenza sul processo cognitivo. Questa interazione può sia inibire che facilitare tale processo. Ad esempio, nell'area motoria gli elementi con la soglia di attivazione più bassa hanno un'azione inibitoria e quindi sono probabilmente interneuroni contenenti acido GABA.

Uno degli impieghi in cui la TMS ha trovato maggiore utilizzo è nello studio dell'area motoria primaria, ciò perché la stimolazione di quest'area particolare consente di ottenere un outcome monitorabile, il potenziale mo-

torio evocato (PEM), permettendo di instaurare una relazione ingresso uscita tra lo stimolo TMS e il segnale elettromiografico rilevato. Utilizzando il coil focale connesso alla TMS è infatti possibile modulare l'attività delle connessioni neurali preposte al controllo della muscolatura volontaria. Applicando uno stimolo TMS è quindi possibile registrare ampiezza e latenza del PEM tramite EMG.

Nel caso di utilizzo della TMS durante contrazione volontaria del muscolo in esame è possibile osservare il così detto periodo silente, cioè un'interruzione dell'attività elettromiografica immediatamente dopo il PEM.

La TMS, quindi, produce due effetti importanti: l'attivazione di una popolazione di neuroni nell'area sottostante il coil [24] e la successiva inibizione dell'attività neuronale poiché l'attivazione sincrona di più cellule nervose causa il rilascio di acido GABA [23]. Questo effetto della TMS è un importante elemento a favore dell'utilizzo di questa metodica, poiché permette l'isolamento di zone specifiche del cervello o l'inibizione di particolari attività. Ciò permette di determinare l'influenza delle differenti aree della corteccia nello svolgimento di un determinato task o quanto l'attività inibita sia essenziale all'adempimento del compito [7].

Altro campo di ricerca molto presente in letteratura è lo studio della risposta evocata a livello corticale che richiede la combinazione tra EEG e TMS [21, 14]. Anche in questo caso oggetto dello studio sono l'ampiezza e la latenza dei picchi dei potenziali evocati dalla stimolazione magnetica. Una problematica che caratterizza questi tipi di studi è la presenza di un artefatto sul tracciato EEG indotto dall'impulso elettromagnetico che può sovrapporsi al potenziale evocato rendendone difficile l'identificazione [16].

2.3 Artefatto Elettromagnetico

Un'ampia parte degli studi presenti in letteratura si è concentrata sullo studio dei potenziali evocati dal singolo impulso magnetico sulla corteccia motoria a riposo. Tale scelta metodologica è giustificata dal fatto che permette una migliore osservazione del pattern del potenziale evocato indotto dalla TMS, poiché non ci sono processi cognitivi o motori in corso, e, inoltre, lo stimolo avviene in un'area cerebrale facilmente identificabile e che può essere separata dall'artefatto indotto dall'impulso elettromagnetico.

Uno degli effetti più macroscopici della TMS durante sessioni sperimentali in cui viene registrato contemporaneamente anche il segnale EEG, è la presenza nel tracciato di un ampio artefatto, generato dall'impulso magnetico. Questo è dovuto al fatto che anche gli elettrodi della cuffia EEG sono costituiti da materiali conduttori e quindi, se investiti da un campo magnetico, vengono attraversati da un flusso di corrente. La presenza di amplificatori nella strumentazione preposta all'acquisizione del segnale EEG, inoltre, provoca un'amplificazione dell'artefatto stesso. L'ampiezza dell'artefatto e

la sensibilità del sistema di acquisizione potevano portare alla saturazione degli amplificatori bloccando per alcuni secondi, se non addirittura permanentemente, l'acquisizione del segnale [2]. Per ovviare a questo inconveniente sono state messe a punto diverse soluzioni tecnologiche. In letteratura sono presentate due strategie on-line: la prima utilizza un circuito sample-and-hold per mantenere costante l'uscita dell'amplificatore durante l'impulso e permettere, al termine di quest'ultimo, all'amplificatore di tornare al suo normale funzionamento [9]; il secondo metodo prevede lo spegnimento dell'amplificatore 10 ms dopo l'impulso [17, 18]. Con queste tecniche, però, si perde completamente la registrazione del segnale EEG durante la stimolazione [19].

Gli attuali sistemi EEG compatibili con la TMS sono in grado di tollerare impulsi elettromagnetici senza che gli amplificatori si saturino, questo consente una registrazione continua dell'EEG [12]. Ciò però non può impedire che la prima parte della risposta registrata a seguito della stimolazione sia generata da correnti extracorticali indotte dall'impulso magnetico. L'approccio offline si pone come obiettivo la rimozione dell'artefatto e l'isolamento della risposta evocata solo dopo la completa coregistrazione del segnale EEG/TMS. Essi si basano fondamentalmente sull'implementazione di algoritmi che elaborano il segnale una volta registrato; il primo lavoro che mostra questo tipo di approccio, ad opera di Thut et al., viene presentato nel 2005. Le strategie che caratterizzano le tecniche off-line si dividono principalmente in due gruppi: quello sottrattivo e quello correttivo.

Il primo approccio si basa sull'utilizzo di una condizione di controllo al fine di ottenere un artefatto template che può essere sottratto ai dati di interesse. Per ottenere il template le procedure adottate prevedono la stimolazione con solo la TMS senza nessuna task da compiere [16] o l'utilizzo di un fantoccio di materiale neutro, che abbia forma e caratteristiche interne assimilabili a quelle di un cranio umano, per isolare l'artefatto [12].

Il secondo approccio, quello correttivo, comprende le procedure che elimi-

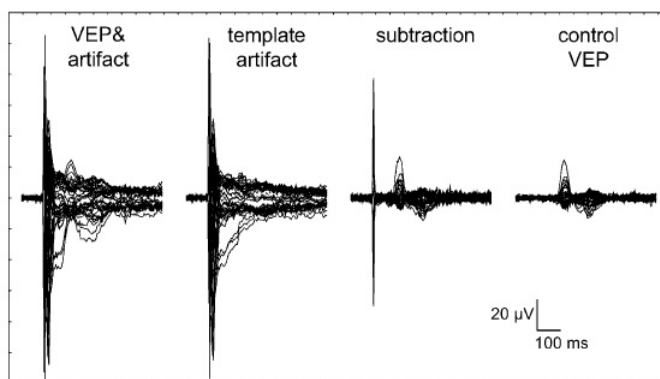


Figura 2.4: Esempio di potenziale evocato isolato dall'artefatto tramite sottrazione di un template.

nano o riducono l'artefatto tramite l'applicazione di algoritmi o filtri. In uno studio proposto da Morbidi et al. per rimuovere l'artefatto indotto dalla TMS si applicava un filtro di Kalman che permette di modellizzare le componenti non stazionarie del segnale EEG/TMS [19, 8].

Il tipo di artefatto che viene registrato su un tracciato EEG dipende da numerosi fattori. In uno studio condotto da Veniero et al. gli autori hanno manipolato alcuni parametri relativi alla strumentazione TMS quali il tipo di stimolazione (single pulse, rTMS), il tipo di coil (focale, circolare), l'intensità dello stimolo. Dai risultati si evince che soltanto il livello di intensità dello stimolo influenza le dimensioni dell'artefatto [12]. In un altro studio presentato da Sekiguchi et al. è stato messo in evidenza il forte legame che la dimensione dell'artefatto ha con l'orientamento del coil rispetto ai cavi degli elettrodi. L'artefatto risulta essere molto ridotto se il coil ha direzione perpendicolare rispetto ai cavi dell'elettrodo stimolato, viceversa l'artefatto risulta essere tanto maggiore quanto più il coil si trova in direzione parallela al cavo dell'elettrodo [13]. In questo studio viene evidenziato anche come la sistemazione dei cavi sulla cuffia EEG influisca sull'artefatto registrato suggerendo che una distribuzione perpendicolare dei cavi rispetto alla manopola del coil possa ridurre drasticamente l'artefatto registrato.

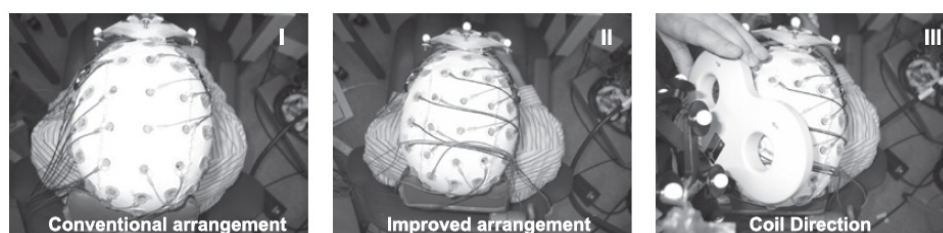


Figura 2.5: Sistemazione dei cavi della cuffia EEG proposto da Sekiguchi et al..

Capitolo 3

Dati e Protocolli Sperimentali

I dati elaborati in questo lavoro di tesi sono stati forniti dal gruppo di ricerca della Professoressa Bisiacchi del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova.

Le sessioni sperimentali sono state condotte su 8 soggetti (3 donne) aventi età compresa tra i 20 e i 26 anni che hanno preso parte volontariamente allo studio previo consenso informato e valutazione di idoneità [25]. I partecipanti erano informati della durata totale della sperimentazione (sessioni di circa 90 minuti) ed era stata fornita loro una descrizione della strumentazione utilizzata.

3.1 Strumentazione

Per l'esperimento è stato utilizzato un apparecchio Magstim 200 monofasico (Magstim Co. Whitland, Dyefeld, Regno Unito) collegato a un coil focale Magastim modello Standard Double 70 mm MR compatibile (Magstim Co. Whitland, Dyefeld, Regno Unito). La strumentazione era monofasica, la stimolazione era di tipo single-pulse e l'impulso era triggerato esternamente tramite l'utilizzo di E-Prime (Psychology Software Tools Inc., Sharping, PA, USA). L'intensità dello stimolo era mantenuta a livello di soglia motoria per ogni soggetto: questa è definita come l'intensità minima sufficiente ad evocare 5 MEP di almeno $50 \mu V$ su 10 tentativi [3]. L'intensità dello stimolo utilizzata è stata mediamente il 43% del massimo output del generatore. Per la rilevazione del valore di soglia motoria è stata effettuata una registrazione elettromiografica utilizzando un EMG a 2 canali (Myohandy Matrix Line Micromed Srl, Mogliano Veneto, TV, Italia) collegata a due elettrodi a disco di Ag/AgCl, questi erano posizionati con un montaggio bipolare sul muscolo FDI (first dorsal interosseous) della mano destra. L'osservazione dei MEP avveniva tramite il software Brain-Quick System Plus (Micromed Srl, Mogliano Veneto, TV, Italia).

La strumentazione dedicata alla registrazione dell'elettroencefalogramma si componeva di un amplificatore Micromed Sd MRI 64 in AC (Micromed Srl., Mogliano Veneto, TV, Italia) compatibile con la risonanza magnetica, adatto a lavorare in presenza di forti campi magnetici garantendo, perciò, la corretta e continua acquisizione del segnale EEG anche in presenza dei campi magnetici indotti dalla TMS [19]. Il segnale era campionato ad una frequenza di 2048 Hz per assicurare una buona risoluzione temporale. L'amplificatore era connesso, attraverso una fibra ottica, ad un Personal Computer con il quale era possibile visionare on-line l'elettroencefalogramma mediante il software Brain-Quick System Plus (Micromed Srl., Mogliano Veneto, TV, Italia) e ad una cuffia con 61 elettrodi a pin di Ag/AgCl (EasyCap Inc., Herrsching, Germania) i cui segnali sono stati registrati solo per i 31 elettrodi evidenziati in Figura 3.1.

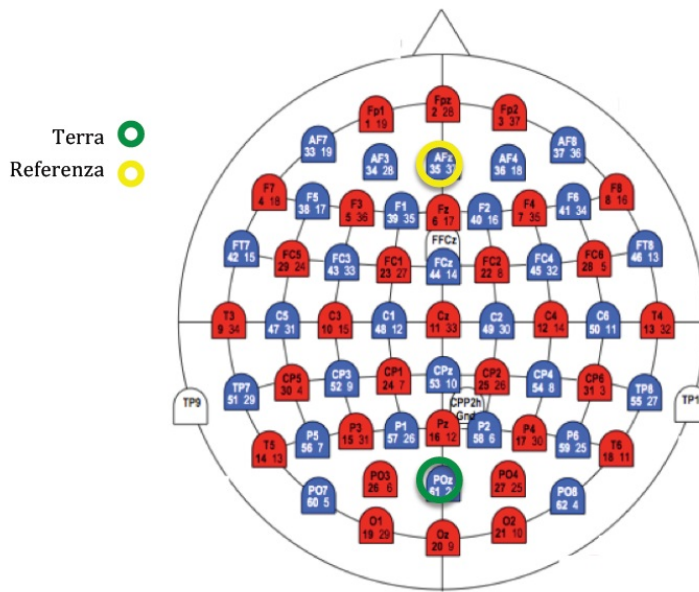


Figura 3.1: Schema rappresentante gli elettrodi della cuffia: i canali che sono stati registrati durante le sessioni sperimentali sono quelli rossi.

L'impedenza cutanea era mantenuta sotto i 5Ω attraverso l'uso di pasta abrasiva. Tale valore era monitorato attraverso il software Brain-Quick System Plus (Micromed Srl., Mogliano Veneto, TV, Italia).

La pre-elaborazione dei dati è stata condotta off-line tramite il software BrainVision Analyzer 2.0.1 (Brain Products GmbH, Gilching, Monaco, Germania).

3.2 Procedura Sperimentale

Le sessioni sperimentali sono state condotte nei laboratori del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova. Il soggetto era seduto, per tutta la durata dell'esperimento, in una sedia comoda dotata di schienale e di fronte a sè, alla distanza di 80 cm, aveva uno schermo che doveva fissare costantemente. Al soggetto veniva fatta indossare la cuffia EEG, la pelle dello scalpo e della mano destra venivano pulite e si procedeva alla determinazione della soglia motoria.

Al partecipante venivano fatti indossare degli auricolari per ascoltare una registrazione di rumore bianco, in modo che il soggetto non percepisse il click della TMS, evitando delle risposte uditive che potevano inficiare i tracciati registrati dall'EEG [10]. I cavi della cuffia erano sistemati con particolare attenzione, essi erano raccolti in code in modo da poter essere mantenuti alla massima distanza possibile dal coil. Tale configurazione era stata studiata in modo da minimizzare le interferenze registrate dall'EEG [12].

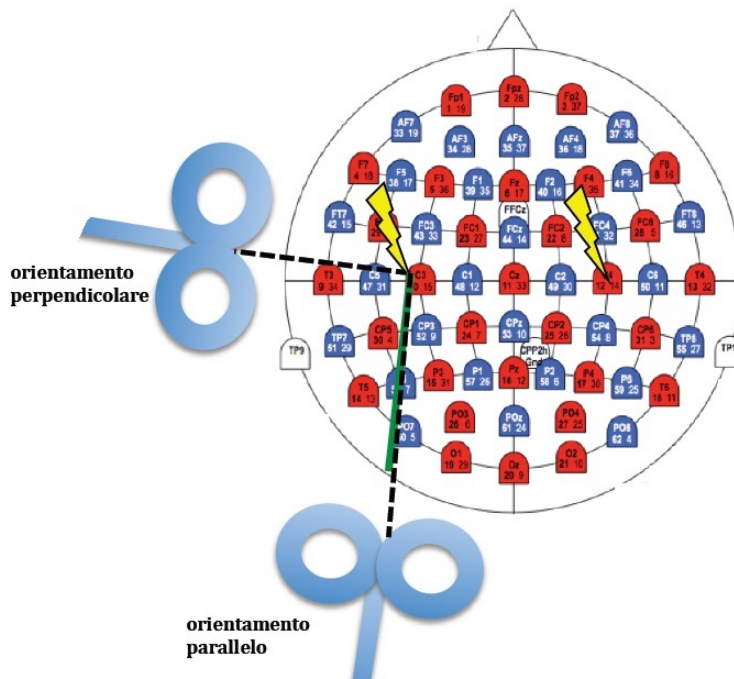


Figura 3.2: Posizione degli elettrodi stimolati, C3 e C4, e orientamento del coil rispetto al cavo dell'elettrodo C3.

Per tutta la durata della sessione sperimentale il coil era sostenuto tramite un braccio meccanico, in modo che l'area stimolata fosse quella stabilita dal disegno sperimentale evitando eventuali spostamenti o vibrazioni causati da un operatore o dal movimento del soggetto. La posizione del coil era tale

per cui la corrente indotta avesse direzione postero-anteriore ed il centro del coil era posizionato in modo tangente rispetto allo scalpo per ottimizzare l'efficacia della stimolazione [11].

Sono stati generati 60 impulsi per blocco, per un totale di 240 impulsi per soggetto, essendo previsti 4 blocchi sperimentali.

Durante la registrazione il soggetto doveva rimanere il più fermo possibile e non poteva parlare. Doveva, inoltre, mantenere l'attenzione focalizzata in modo da evitare artefatti da onde alfa causate dall'eccessivo rilassamento. Per permettere al soggetto di rimanere concentrato, egli doveva fissare una croce bianca posta al centro dello schermo nero.

I 4 blocchi in cui si divideva l'esperimento erano caratterizzati dall'orientamento del coil rispetto al cavo dell'elettrodo stimolato e la lateralizzazione dello stimolo su due siti omologhi. In letteratura sono presenti studi [13] che mostrano come la posizione del coil rispetto ai cavi della cuffia EEG ha effetti considerevoli sulle caratteristiche dell'artefatto. Gli orientamenti considerati erano parallelo e perpendicolare mentre i siti stimolati erano C3 e C4 come viene mostrato in Figura 3.2.

3.3 Pre-Elaborazione dei Dati

I tracciati acquisiti sono stati elaborati off-line seguendo la seguente procedura:

- Applicazione di un filtro passa banda con banda passante compresa tra i 0.1 e i 500 Hz.
- Segmentazione del tracciato; per l'analisi dell'artefatto erano considerate delle epoche che andavano da 500 ms prima dello stimolo ai successivi 2 s.
- Eliminazione dei trials, tramite ispezione visiva, che presentavano artefatti di tipo muscolare, oculare, onde alfa.
- Correzione del segnale alla baseline considerando come riferimento i 100 ms precedenti lo stimolo.
- Averaging di tutti i trials, in modo da avere un singolo tracciato rappresentativo per canale.

Dopo tutti questi passaggi nel tracciato si nota la presenza di una deriva, che cambia in relazione alle procedure sperimentali di ogni blocco come è mostrato in figura 3.3. Essa si sovrappone al potenziale evocato, oggetto di interesse, e quindi necessita di essere eliminata dal segnale senza però alterare le caratteristiche fondamentali di quest'ultimo.

Figura 3.3: Grand average del tracciato, registrato per ogni elettrodo, di tutti i soggetti che hanno preso parte alla sperimentazione **(a)** in seguito alla stimolazione C3 parallela **(b)** in seguito alla stimolazione C4 parallela **(c)** in seguito alla stimolazione C3 perpendicolare **(d)** in seguito alla stimolazione C4 perpendicolare. Il tracciato dell'elettrodo stimolato è in giallo.

Capitolo 4

Metodi Adattativi per la Rimozione dell'Artefatto

La collaborazione con il gruppo della professoressa Bisiacchi nasce dal loro interesse nella caratterizzazione dell'artefatto e delle componenti evocate dalla TMS (TEP). Un tipico andamento di potenziale evocato è mostrato in Figura 4.1.

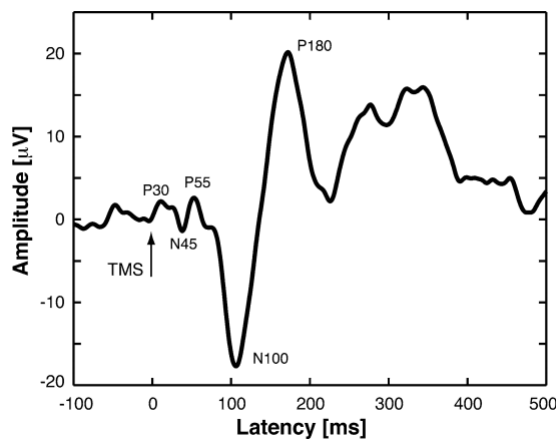


Figura 4.1: Risposta EEG, evocata da stimolazione TMS, della corteccia motoria

Nei dati raccolti durante le sperimentazioni le componenti evocate erano mascherate all'interno del tracciato EEG da una deriva del segnale dovuta ai disturbi che l'impulso magnetico, generato dalla TMS, provocava sugli elettrodi e sui cavi, come si può notare in Figura 4.2.

Per eliminare questa deriva, scopo del lavoro di tesi, si è sviluppato un metodo adattativo per la rimozione dell'artefatto. Il codice è stato realizzato tramite l'utilizzo del software Matlab[©] release 2011a.

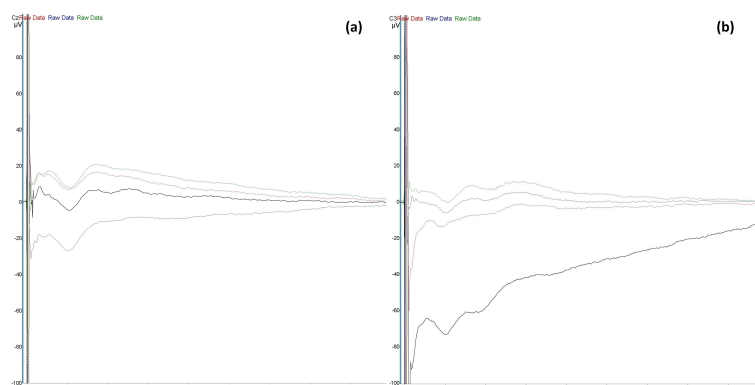


Figura 4.2: Grand average dei segnali di tutti i soggetti, rappresentante la deriva nei differenti blocchi sperimentali per l'elettrodo Cz (a) e per l'elettrodo C3 (b).

L'algoritmo proposto stima l'andamento della deriva in una finestra temporale che racchiude i potenziali evocati che, in accordo con gli studi proposti in letteratura [24, 15, 20], si esauriscono dopo i 400 ms successivi alla stimolazione. L'intervallo considerato nell'analisi è, di conseguenza, 20-500 ms. I primi 20 ms successivi alla stimolazione presentano dei picchi di ampiezza molto elevata, dovuti all'impulso magnetico, che andrebbero ad inficiare la stima della deriva, per questo motivo si è preferito escluderli dalla finestra di osservazione.

Le derive esaminate nei tracciati analizzati potevano essere di due tipologie differenti: una che presentava un andamento lineare che veniva modellizzato tramite una retta di regressione calcolata con la stima ai minimi quadrati; e l'altra caratterizzata da un andamento che poteva essere seguito mediante una funzione bi-esponenziale.

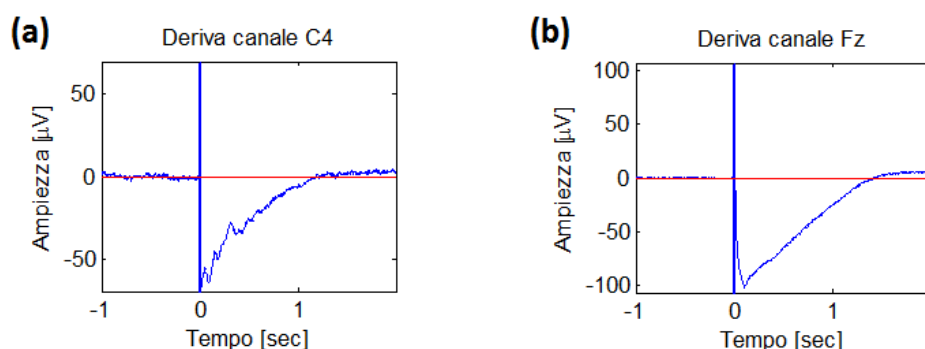


Figura 4.3: Tracciati estratti dalla condizione sperimentale C4 parallelo per il soggetto 3. (a) Mostra una deriva con andamento lineare, (b) mostra una deriva con andamento bi-esponenziale.

Nel caso di un trend lineare della deriva l'algoritmo stimava i coefficienti

(pendenza e intercetta) della retta di regressione. Il modello di regressione lineare si ottiene supponendo una relazione lineare tra le variabili X e Y , ovvero:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + e_i \quad (4.1)$$

dove β_0 è l'intercetta della retta di regressione, β_1 è il coefficiente angolare, e_i è l'errore statistico e X viene considerata come la variabile indipendente. Sono assunte, poi, le seguenti ipotesi:

- $E[e_i] = 0$ per qualunque i
- $Var(e_i) = \sigma^2$ per qualunque i (quindi gli errori hanno tutti la stessa varianza)
- $Cov(e_i, e_j) = 0$ per i diverso da j (quindi gli errori sono incorrelati)
- X è deterministica

Secondo questo modello la Y_i è quindi costituita dalla somma di una componente deterministica $\beta_0 + \beta_1 X_i$ e di una variabile causale e_i . La componente deterministica, in accordo con le ipotesi sopra elencate, coincide con il valore atteso di Y_i :

$$E[Y_i] = E[\beta_0 + \beta_1 X_i + e_i] = \beta_0 + \beta_1 X_i + E[e_i] = \beta_0 + \beta_1 X_i \quad (4.2)$$

Pertanto il modello di regressione definisce un legame in media tra la variabile dipendente e la variabile indipendente. Per stimare i parametri β_0 e β_1 , si utilizza il metodo dei minimi quadrati. Questo è un metodo non parametrico in quanto non richiede alcuna ipotesi sulla distribuzione dell'errore. Le stime sono costituite dai valori dei parametri cui corrisponde la retta che interpola al meglio i dati. A tal fine si considerano le distanze dei punti (x_i, y_i) dalla retta di regressione, ovvero gli errori di previsione.

$$S = S(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^N e_i^2 = \sum_{i=1}^N (y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i)^2 \quad (4.3)$$

le stime si ottengono risolvendo:

$$\{\beta_0, \beta_1\} = \arg \min_{\beta_0, \beta_1} S(\beta_0, \beta_1) \quad (4.4)$$

Le soluzioni si ricavano eguagliando a zero le derivate parziali di S rispetto a β_0 e β_1 .

Nei casi in cui la deriva non poteva essere approssimata tramite un modello lineare il suo andamento è stato stimato tramite la seguente funzione

bi-esponenziale:

$$\hat{y}(t) = Ae^{-\alpha t} - Be^{\beta t} \quad (4.5)$$

$$r = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[\frac{y(t_i) - \hat{y}(t_i)}{y(t_i)} \right]^2} \quad (4.6)$$

I parametri del modello α , A , B e β sono stati calcolati a partire dai loro valori iniziali, che sono stati stimati direttamente dall'analisi dei tracciati. Tali parametri sono stati determinati in modo tale da essere quelli che minimizzano la funzione costo 4.6 definita come somma dei quadrati degli scarti tra i valori veri e quelli previsti dal modello.

La scelta del modello bi-esponenziale è stata postulata in seguito alle osservazioni dei tracciati che presentavano una deriva non lineare (Figura 4.3, (b)).

4.1 Implementazione

Di seguito viene descritta l'applicazione delle procedure di correzione ai dati acquisiti durante le sessioni sperimentali. La strumentazione encefalografica ha permesso la registrazione, in ogni blocco di cui si componeva l'esperimento, di 32 tracciati EEG con frequenza di acquisizione pari a 2048 Hz.

Per ciascun tracciato si sono potuti identificare 60 artefatti TMS corrispondenti alle 60 stimolazioni previste dai protocolli sperimentali. La segmentazione del tracciato è stata facilitata dalla presenza di marker digitali che venivano automaticamente acquisiti durante ogni impulso della TMS. L'intervallo di tempo considerato per ogni singolo trial andava dai 1000 ms prima dell'impulso fino ai 2000 ms successivi alla stimolazione. Dopo l'eliminazione manuale dei trials non informativi, cioè quelli che presentavano artefatti dovuti a movimenti oculari (blink), contrazioni muscolari o artefatti da onde alfa, è stata calcolata la media dei segmenti rimanenti, in modo da ottenere, per ogni canale, un singolo tracciato da correggere tramite l'algoritmo. Questa procedura ha permesso di diminuire il livello di rumore tipicamente presente in un tracciato elettroencefalografico.

Come descritto in precedenza, il potenziale evocato dalla stimolazione TMS si esaurisce entro i primi 300-400 ms seguenti lo stimolo, per questo motivo la finestra temporale considerata dall'algoritmo per la correzione del segnale va dai 20 ms ai 500 ms successivi all'impulso TMS. I primi 20 ms del segnale dopo la stimolazione sono stati eliminati dall'analisi in quanto la presenza di un ampio artefatto, anch'esso indotto dal campo magnetico, andava ad inficiare le stime della deriva.

Il metodo adattativo proposto per la correzione del segnale può essere diviso nei tre passaggi fondamentali di cui si compone. La prima operazione

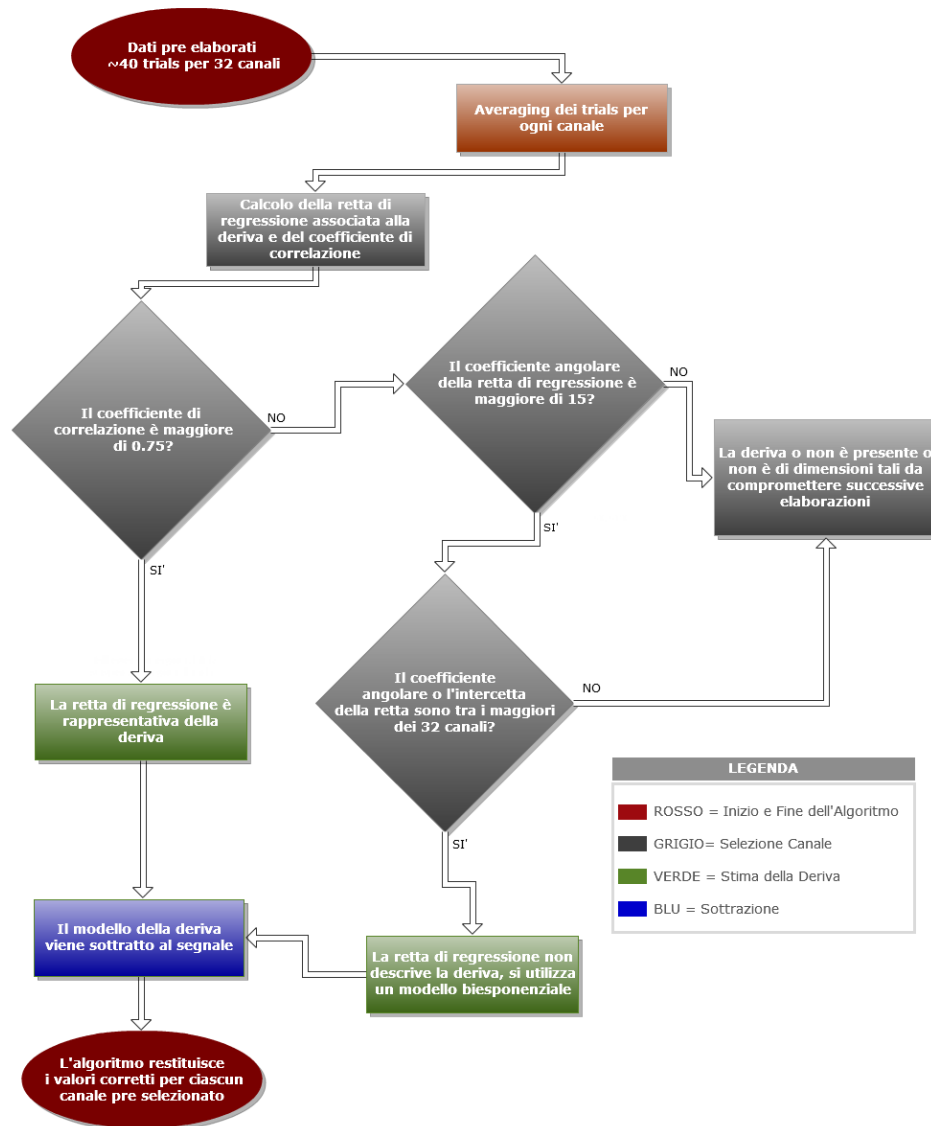


Figura 4.4: Flow chart rappresentante tutti i passaggi effettuati dall'algoritmo

serviva a individuare i tracciati che presentavano una deriva: per entrambe le tipologie di deriva si sono andati a valutare i valori del coefficiente di correlazione e del coefficiente angolare della retta di regressione. Un volta selezionati i canali da correggere e determinata la tipologia della deriva, l'algoritmo procedeva alla stima della stessa. Nel caso di una deriva lineare veniva stimata la retta di regressione con il metodo dei minimi quadrati, mentre, nel caso di un andamento non lineare, veniva utilizzato un modello bi-esponenziale. Infine il trend stimato veniva sottratto al segnale. I tracciati EEG corretti dall'algoritmo mostravano tutti un andamento riconducibile al pattern di Figura 4.1. Questi procedimenti sono illustrati nel flow chart di Figura 4.4.

4.1.1 Selezione del Canale

La prima parte dell'algoritmo proposto in questo elaborato, rappresentata nel flow chart dai blocchi di colore grigio, prevedeva una valutazione del livello della deriva che si sovrapponeva al segnale di ciascun canale; in base al risultato di questa selezione iniziale l'algoritmo decideva se continuare nella stima e nella successiva correzione, o se ignorare il canale considerato e non procedere a nessun tipo di modifica del segnale. In Figura 4.5 sono mostrati due esempi di tracciati che esemplificano questa situazione.

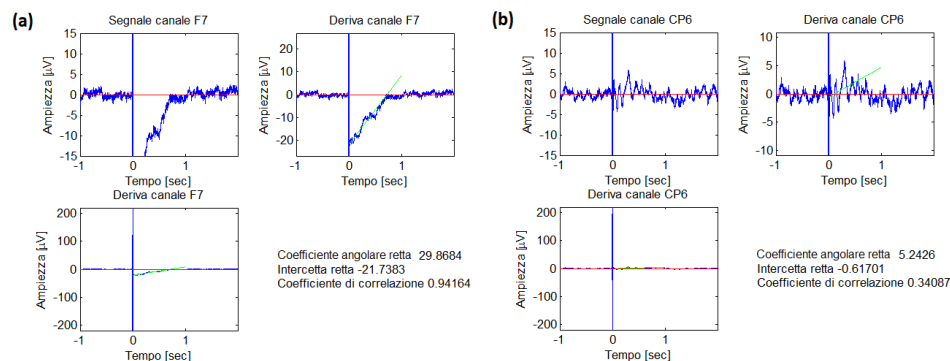


Figura 4.5: **(a)** Tracciato di un segnale la cui deriva viene corretta dall'algoritmo. **(b)** Tracciato di un segnale la cui deriva viene ignorata dall'algoritmo.

L'artefatto dovuto alla stimolazione TMS, si manifesta nel tracciato EEG con una deriva che si sovrappone al segnale e che, come si può vedere dalle Figure 3.3 e 4.3, può presentare o un andamento lineare o un andamento modellizzabile tramite una funzione bi-esponenziale.

Per la selezione del canale, in cui era presente una deriva lineare, l'algoritmo di correzione calcolava il valore del coefficiente di correlazione nell'intervallo 20-500 ms.

In statistica, per correlazione si intende una relazione tra due variabili tale

che a ciascun valore della prima corrisponda, con una certa regolarità, un valore della seconda. Il grado di correlazione fra le due variabili è espresso attraverso gli indici di correlazione. Questi assumono valori compresi tra -1, le variabili sono inversamente correlate, e +1, le variabili hanno una correlazione assoluta; se un indice è pari a zero questo indica un'assenza di correlazione. Il coefficiente di correlazione è un indicatore di relazione per il quale non è necessario fissare arbitrariamente la variabile indipendente ed è derivato dagli indici di correlazione tenendo presente le grandezze degli scostamenti dalla media; in valore assoluto indica la forza di associazione tra le due variabili [4].

Nell'algoritmo proposto viene calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson che è un indice che esprime la linearità tra la covarianza delle due variabili considerate e il prodotto delle rispettive deviazioni standard. Indicando con X e Y le due variabili analizzate, con σ_{xy} la covarianza tra X e Y e con σ_x , σ_y le due deviazioni standard, il coefficiente di correlazione è espresso come:

$$-1 \leq \rho_{xy} = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu_x)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \mu_y)^2}} \leq +1 \quad (4.7)$$

Dove μ_x e μ_y sono le medie dei valori assunti rispettivamente da X e da Y . Il valore ρ_{xy} rappresenta la forza della relazione lineare tra le due variabili, valori molto vicini a ± 1 indicano una correlazione lineare esatta.

In ognuna delle condizioni sperimentali, per ciascun soggetto, l'algoritmo restituiva una tabella riassuntiva in cui erano contenuti i valori del coefficiente di correlazione, della pendenza e dell'intercetta della retta di regressione di tutti i canali registrati e gli istogrammi relativi. L'analisi di questi valori e, in particolare, degli istogrammi associati, ha portato alla determinazione delle soglie da impostare per distinguere i canali in cui era presente una deriva, dal resto dei tracciati. La soglia per il coefficiente di correlazione è stata posta a 0.75, ossia i canali che presentavano valori inferiori venivano scartati. Tale valore è stato imposto dopo un'osservazione dei risultati preliminari effettuati nella fase di progettazione di questo algoritmo. La decisione del valore di tale soglia era dettata da due esigenze fondamentali: la selezione del maggior numero possibile di canali affetti dalla deriva e la scelta di canali che presentassero una deriva effettivamente lineare. Questa prima scelta ha, però, fatto sì che molti dei canali, che presentavano una deriva del segnale, non venissero corretti; si può vedere in fatti in Figura 4.6 che il numero di canali associati agli intervalli immediatamente precedenti al livello di soglia risulta essere considerevole. Questo è dovuto principalmente alla presenza di rumore e al fatto che nell'intervallo in cui la deriva veniva analizzata erano presenti anche le oscillazioni dovute ai potenziali evocati dalla stimolazione TMS, che andavano a peggiorare la stima del coefficiente di correlazione. Per poter discriminare, da questi canali borderline, quelli in cui era effettivamen-

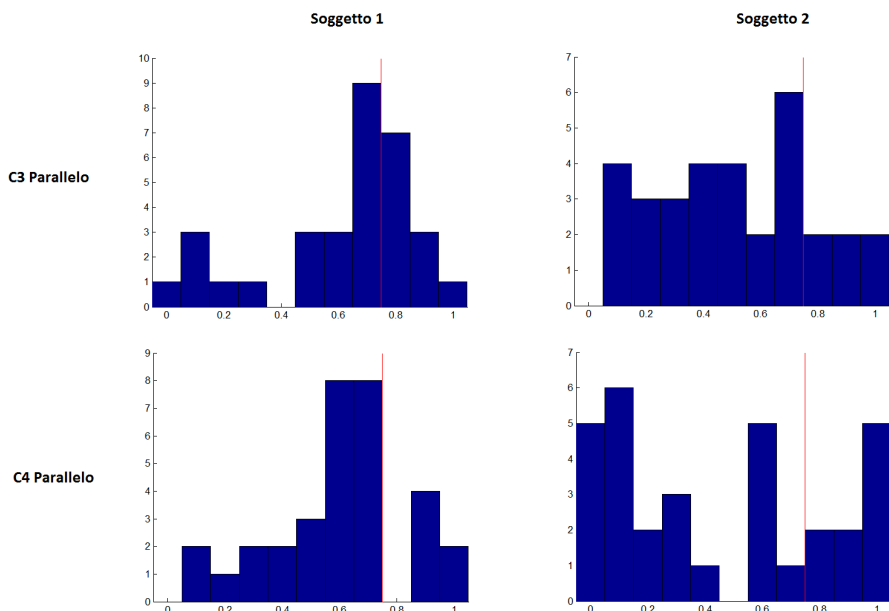


Figura 4.6: Istogrammi dei coefficienti di correlazione per il Soggetto 1 e per il Soggetto 2 relativi alle condizioni sperimentali C3 parallelo e C4 parallelo.

te presente una deriva, si è proceduto alla valutazione della pendenza della retta di regressione. Dall'analisi delle tabelle e degli istogrammi si è deciso di imporre come soglia, relativa al coefficiente angolare, una pendenza pari a 15. Da queste osservazione è risultato evidente come i parametri della retta di regressione fossero ottimi rivelatori della presenza della deriva nel tracciato, in particolare, i tracciati aventi le derive più consistenti presentavano coefficienti angolari e intercetta di valore elevato a cui, inoltre, associavano coefficienti di correlazione prossimi a 1 come si può vedere nella tabella 4.1.

Per i canali che presentano un deriva non lineare la retta di regressione e il coefficiente di correlazione non forniscono più informazioni indicative riguardo l'andamento del segnale, come si evince dalla Figura 4.7. I casi di deriva non lineare hanno caratterizzato i tracciati dei segnali registrati durante il blocco sperimentale che prevedeva la stimolazione dell'elettrodo C4 con direzione del coil parallela ai cavi della cuffia. I canali maggiormente colpiti da questo tipo di deriva erano quelli i cui fili, nella cuffia EEG, venivano raggruppati con i cavi dell'elettrodo C4. Per poter distinguere questi canali rispetto a quelli che presentavano una deriva lineare si è sfruttato la particolarità, tipica solo di questa condizione, per la quale la retta di regressione calcolata aveva coefficiente angolare o intercetta di valore molto elevato: compresi, cioè, nell'insieme del 10% dei canali che presentavano i maggiori parametri della retta nel soggetto esaminato nella condizione sperimentale considerata. Il

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-5,863	1,606	-0,402	0
Fp2	29,726	-25,711	0,929	1
F7	-6,368	1,325	-0,346	0
F3	-8,263	2,961	-0,840	1
Fz	64,682	-55,464	0,984	1
F4	65,399	-95,832	0,987	1
F8	26,370	-20,461	0,806	1
T3	2,293	0,341	-0,093	0
C3	-1,357	2,189	-0,062	0
Cz	2,718	-16,517	0,647	1
C4	93,506	-89,895	0,969	1
T4	19,986	-15,056	0,597	1
T5	-0,587	0,324	-0,024	0
P3	2,994	0,652	0,119	0
Pz	0,022	2,094	0,001	0
P4	23,968	-16,265	0,643	1
T6	19,153	-15,032	0,569	1
O1	-0,993	0,721	-0,036	0
O2	6,905	-6,486	0,241	0
FPz	110,328	-123,868	0,958	1
Oz	-0,545	-0,753	-0,022	0
FC2	66,209	-54,207	0,964	1
FC1	-11,926	6,366	-0,567	0
CP1	-3,425	4,555	-0,119	0
CP2	2,302	0,811	0,079	0
PO3	1,238	1,079	0,049	0
PO4	7,243	-4,641	0,251	0
FC6	30,567	-21,906	0,852	1
FC5	-3,886	1,081	-0,239	0
CP5	2,703	0,068	0,109	0
CP6	29,434	-21,230	0,724	1
ECG+	5,654	-4,091	0,252	0

Tabella 4.1: Esempio di tabella restituita dall' algoritmo, i valori si riferiscono al Soggetto 2 per la condizione sperimentale C4 parallelo.

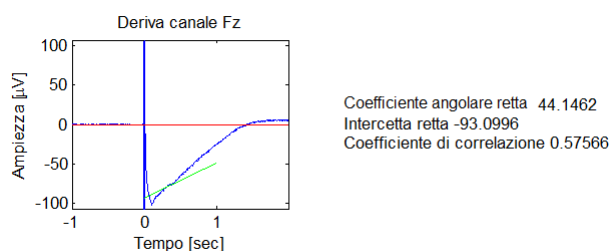


Figura 4.7: La retta di regressione stimata per il tracciato del Soggetto 3 nella condizione sperimentale C4 parallelo, non è rappresentativa della deriva con andamento non lineare. I valori dei parametri della retta sono elevati rispetto a quelli relativi agli altri canali mentre il coefficiente di correlazione ha un valore relativamente basso.

coefficiente di correlazione associato alla deriva non lineare era, inoltre, molto piccolo: questa caratteristica era in contrasto con le situazioni riscontrate per i canali la cui deriva era lineare, per i quali al crescere dei valori caratteristici della retta si associava un coefficiente di correlazione elevato. L'algoritmo proposto, sfruttando queste circostanze, riusciva ad individuare questi canali.

4.1.2 Stima della Deriva

Questa sezione dell'algoritmo, identificabile nel flow chart di Figura 4.4 dai blocchi di colore verde, era preposta alla stima della deriva presente nel tracciato.

Una volta selezionati i canali da correggere secondo le metodiche appena presentate, si procedeva alla stima dell'andamento della deriva. Di default l'algoritmo stimava la deriva mediante il modello di regressione lineare con il metodo dei minimi quadrati, illustrato in precedenza.

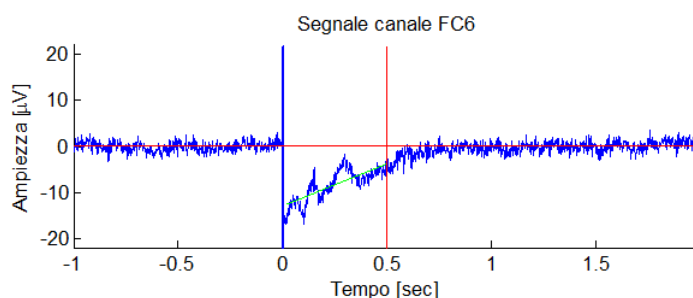


Figura 4.8: Segnale del canale FC6 del soggetto 3 per la condizione sperimentale C4 perpendicolare.

Nel caso i cui i parametri della retta di regressione e il valore del coefficiente di correlazione possedevano le caratteristiche descritte nella sezione

precedente, in relazione alla selezione della deriva non lineare, l'algoritmo stimava l'andamento della deriva tramite il modello bi-esponenziale descritto nella parte iniziale di questo capitolo.

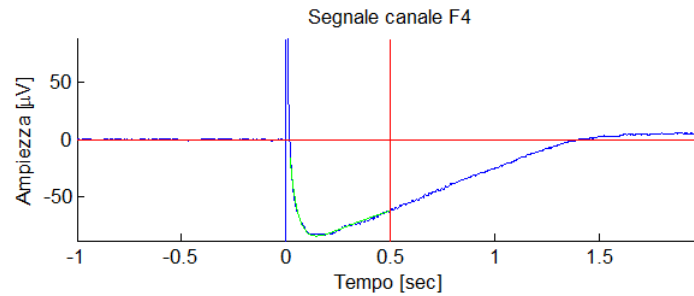


Figura 4.9: Segnale del canale F4 del soggetto 2 per la condizione sperimentale C4 parallelo.

La correttezza della stima ottenuta mediante questo modello poteva essere valutata mediante la funzione 4.6. In tutti i casi esaminati nell'elaborato la 4.6 ho fornito come risultati valori prossimi allo zero, indicando, quindi, come il modello bi-esponenziale 4.5 fosse adatto a stimare l'andamento della deriva non lineare.

4.1.3 Sottrazione

L'ultima sezione dell'algoritmo, identificata nel flow chart 4.4 con i blocchi di colore blu, era la parte dedicata alla correzione del segnale. Selezionati i canali che presentavano una deriva e determinato il modello più adatto per la tipologia della deriva del segnale, l'algoritmo procedeva alla sottrazione della stima al segnale. I tracciati così corretti venivano salvati in un file mat per poter essere, eventualmente, analizzati successivamente. L'algoritmo, inoltre, restituiva i plot relativi ai segnali di tutti i canali corretti. Nelle Figure 4.10 e 4.11 sono mostrati due esempi di segnali corretti.

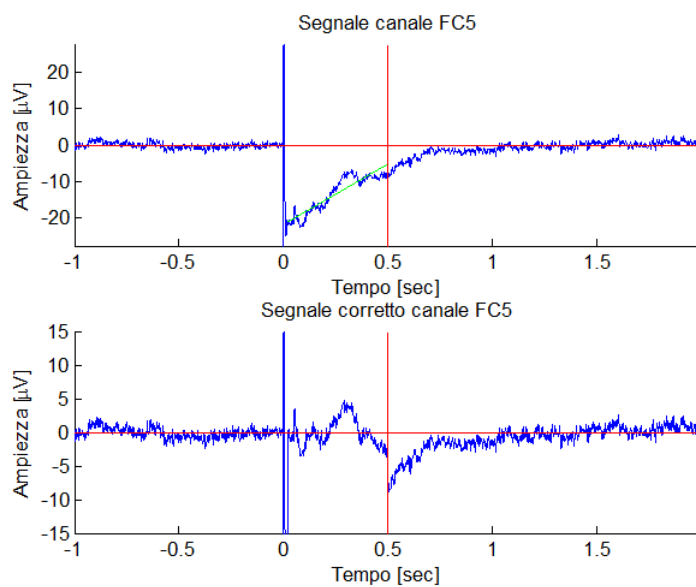


Figura 4.10: Correzione della deriva mediante modello lineare per il segnale del canale FC5 del Soggetto 3 per la condizione sperimentale C3 parallelo.

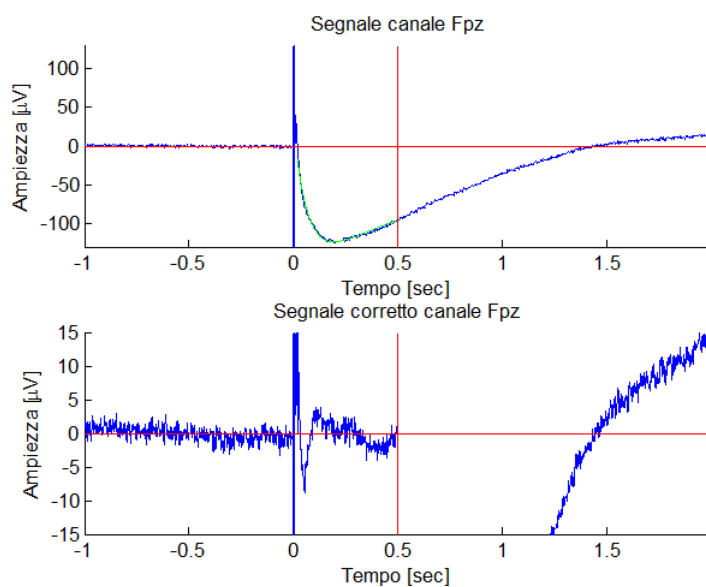


Figura 4.11: Correzione della deriva mediante modello bi-esponenziale per il segnale del canale Fpz del Soggetto 1 per la condizione sperimentale C4 parallelo.

Capitolo 5

Risultati

In questo capitolo verranno riportati i risultati delle elaborazioni effettuate dall'algoritmo presentato in questa tesi. Le sperimentazioni condotte dal Dipartimento di Psicologia hanno coinvolto 8 soggetti; per la messa a punto del codice e per testarne la sua efficacia sono stati utilizzati i dati di 3 di questi soggetti.

Dai dati è emerso come la disposizione dei cavi della cuffia EEG rispetto al coil fosse di fondamentale rilevanza nel definire le dimensioni dell'artefatto elettromagnetico e, di conseguenza, della deriva ad esso legata [12, 13]. Quando il coil è orientato in direzione parallela, infatti, l'artefatto che si registra ha ampiezza notevolmente maggiore rispetto a quando il coil ha un orientamento perpendicolare.

Un'altra considerazione sull'artefatto sorge dall'osservazione del tracciato di alcuni degli elettrodi non direttamente stimolati come, ad esempio, l'elettrodo Fz. Quest'ultimo è posto in modo equidistante rispetto agli elettrodi C3 e C4 ma l'ampiezza dell'artefatto e della deriva registrati nel tracciato sono molto diversi a seconda del punto di stimolazione: in particolare quando ad essere stimolato è l'elettrodo C4 l'artefatto presente sul tracciato di Fz ha ampiezza elevata. Uno dei motivi legati a questo evento è la distribuzione dei cavi della cuffia EEG, infatti, i cavi dell'elettrodo Fz sono adiacenti e paralleli ai cavi dell'elettrodo C4. Questa particolarità induce a pensare che le cause dell'artefatto, e della deriva successiva, siano da ricercare quasi esclusivamente nell'interferenza dovuta alle correnti indotte nei cavi da parte dell'impulso magnetico della TMS.

Qui di seguito il capitolo viene organizzato in modo da presentare i dati ottenuti dividendoli secondo i 4 protocolli sperimentali: stimolazione dell'elettrodo C3/C4 con orientamento del coil parallelo/perpendicolare. Durante le sedute sono stati registrati i segnali dei 32 elettrodi della cuffia EEG precedentemente mostrati nella Figura 3.1. Per questo motivo, per ogni soggetto, sono stati registrati 32x4 tracciati, e di questi, quelli selezionati dall'algoritmo, sono stati corretti.

5.1 C3 Parallelo

Sono qui presentati i risultati ottenuti dalla correzione dei tracciati registrati a seguito di stimolazioni sull'elettrodo C3 con orientamento del coil parallelo. Nelle figure sono mostrati alcuni dei tracciati corretti, per ciascun soggetto. Come è possibile notare, il modello lineare utilizzato riesce a seguire l'andamento della deriva nonostante la presenza di oscillazioni, dovute, ad esempio, ai TEP, presenti nel tracciato.

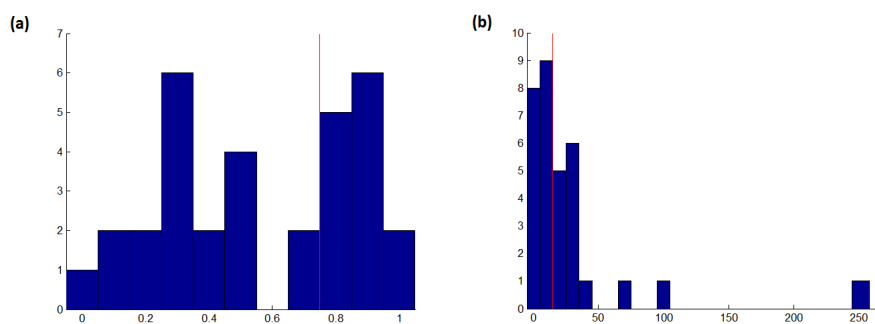


Figura 5.1: Grafici relativi al Soggetto 1 nella condizione C3 parallelo (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	20,809	-13,569	0,820	1
Fp2	-6,678	2,387	-0,458	0
F7	22,235	-14,592	0,747	1
F3	72,529	-94,193	0,935	1
Fz	-8,099	4,760	-0,593	0
F4	-0,167	1,196	-0,027	0
F8	1,337	-0,854	0,081	0
T3	29,840	-19,864	0,665	1
C3	121,044	-88,868	0,950	1
Cz	2,718	3,445	0,143	0
C4	11,718	-1,612	0,765	1
T4	4,890	-1,897	0,228	0
T5	32,637	-19,967	0,720	1
P3	43,498	-22,485	0,843	1
Pz	16,652	-2,329	0,706	1
P4	13,356	-1,647	0,704	0
T6	6,787	-1,797	0,285	0
O1	29,945	-15,908	0,729	1
O2	15,253	-4,662	0,584	1
FPz	-7,028	2,510	-0,509	0
Oz	25,755	-11,449	0,739	1
FC2	0,872	2,712	0,059	0
FC1	113,880	-93,974	0,984	1
CP1	48,631	-23,895	0,890	1
CP2	13,645	-1,403	0,738	0
PO3	36,312	-17,442	0,839	1
PO4	18,649	-4,453	0,757	1
FC6	7,454	-1,755	0,546	0
FC5	37,267	-23,664	0,835	1
CP5	44,174	-27,013	0,785	1
CP6	10,712	-1,846	0,588	0
ECG+	-11,671	5,001	-0,720	0

Tabella 5.1: C3 Parallelo Soggetto 1

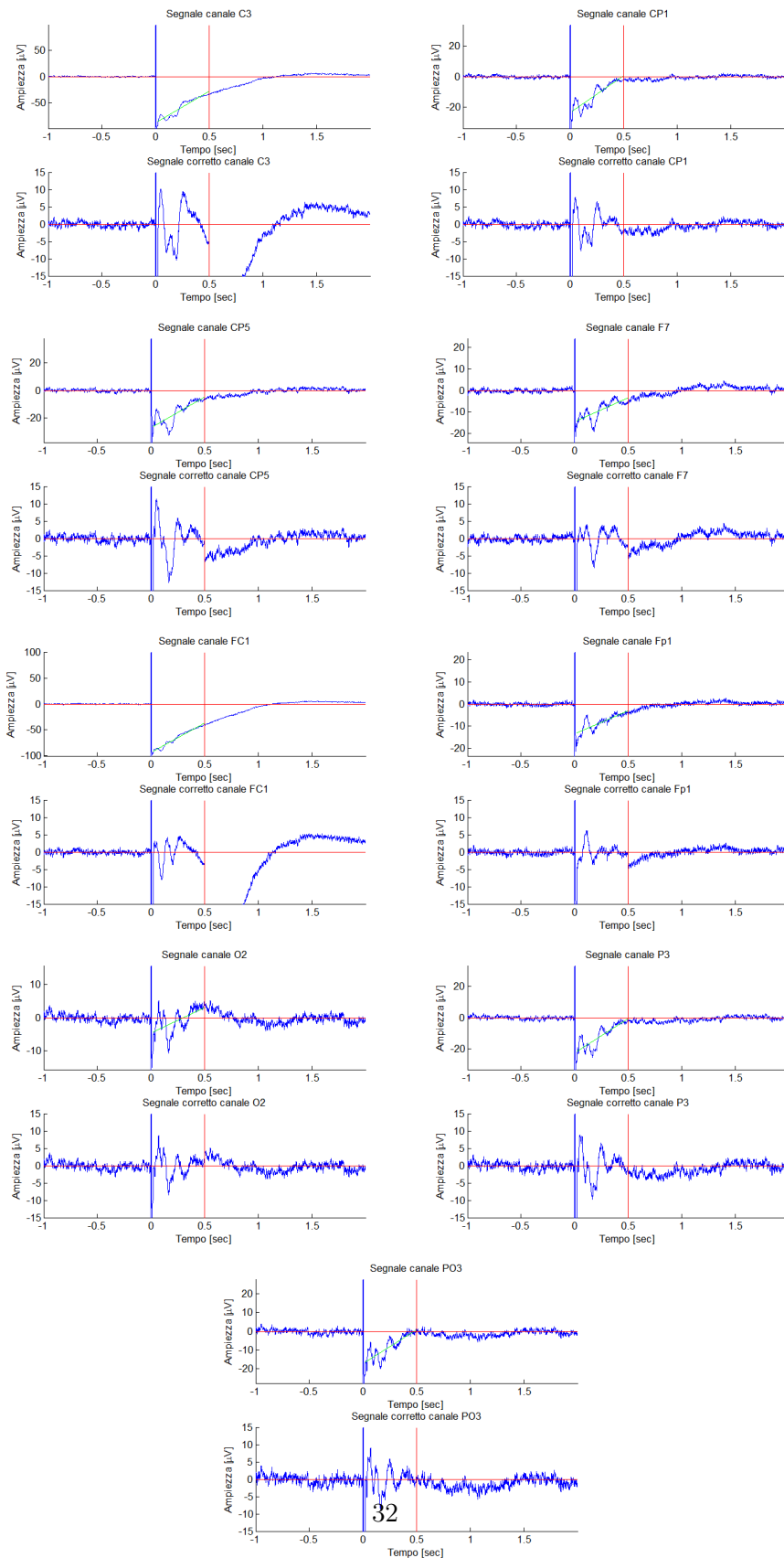


Figura 5.2: Tracciati corretti per il Soggetto 1 nella condizione C3 parallelo

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	12,215	-12,077	0,526	0
Fp2	-6,274	1,243	-0,345	0
F7	17,931	-13,709	0,643	1
F3	89,885	-89,256	0,996	1
Fz	-12,688	7,385	-0,682	0
F4	-4,777	2,255	-0,502	0
F8	-1,288	-0,431	-0,070	0
T3	29,849	-18,649	0,713	1
C3	84,679	-58,394	0,945	1
Cz	7,086	4,132	0,162	0
C4	9,224	-0,667	0,304	0
T4	2,641	-0,189	0,107	0
T5	30,656	-17,525	0,724	1
P3	40,755	-19,474	0,775	1
Pz	16,927	-0,806	0,437	1
P4	13,880	-0,872	0,404	0
T6	4,713	0,531	0,161	0
O1	27,986	-13,396	0,660	1
O2	15,191	-4,621	0,420	1
FPz	-10,828	3,098	-0,539	0
Oz	21,307	-8,654	0,554	1
FC2	-1,899	3,877	-0,074	0
FC1	94,611	-74,564	0,961	1
CP1	38,478	-16,719	0,705	1
CP2	15,967	-1,125	0,382	1
PO3	33,718	-14,773	0,731	1
PO4	18,842	-4,289	0,510	1
FC6	2,591	-0,471	0,145	0
FC5	33,799	-21,723	0,870	1
CP5	43,075	-22,986	0,808	1
CP6	9,104	-0,558	0,301	0
ECG+	-1,946	1,036	-0,154	0

Tabella 5.2: C3 Parallelo Soggetto 2

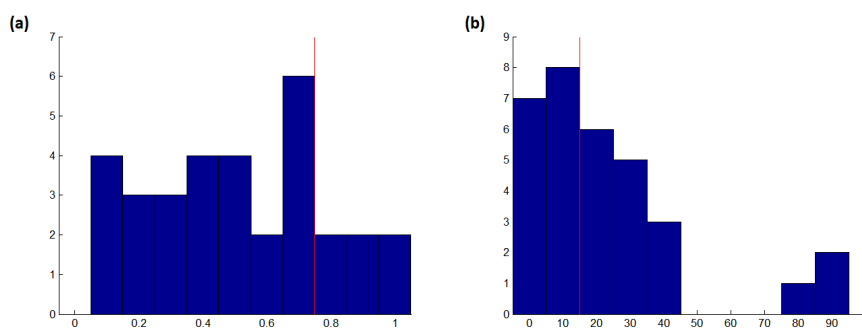


Figura 5.3: Grafici relativi al Soggetto 2 nella condizione C3 parallelo (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

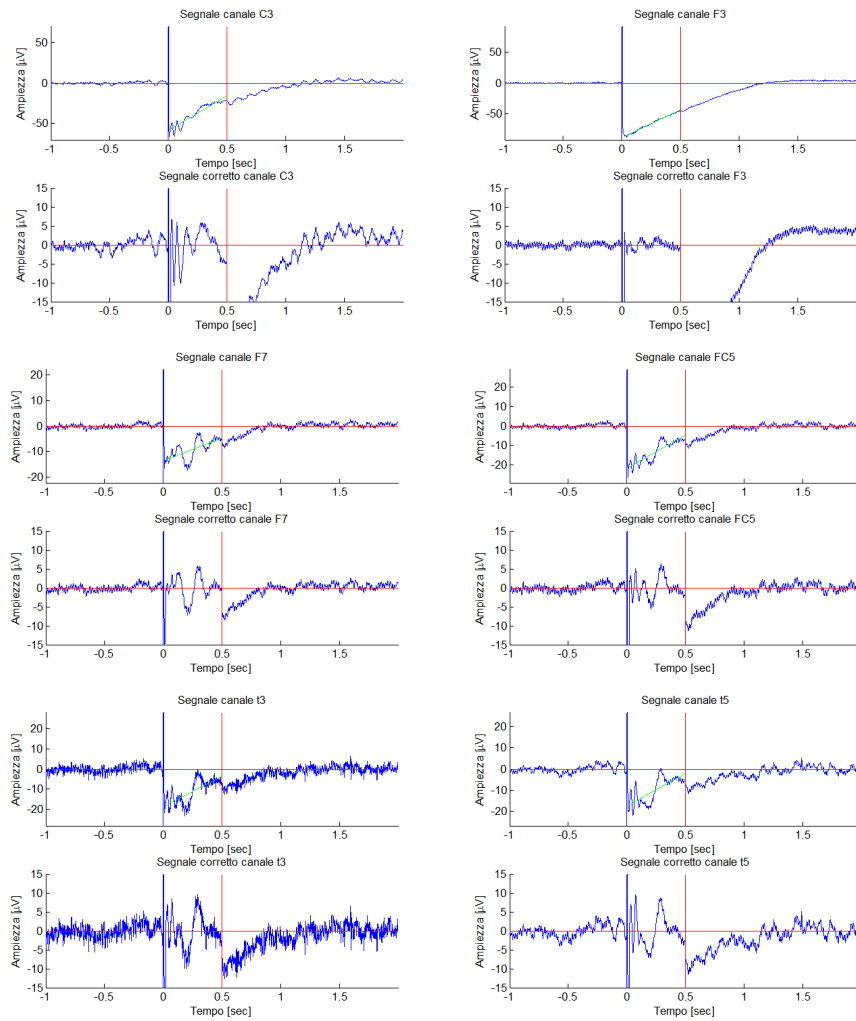


Figura 5.4: Tracciati corretti per il Soggetto 2 nella condizione C3 parallelo

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	21,916	-18,595	0,893	1
Fp2	-4,133	1,143	-0,269	0
F7	29,868	-21,738	0,942	1
F3	258,029	-167,516	0,958	1
Fz	-17,725	9,232	-0,845	1
F4	-2,373	0,635	-0,344	0
F8	4,111	-4,000	0,280	0
T3	25,165	-16,602	0,760	1
C3	71,981	-54,914	0,936	1
Cz	-7,336	7,452	-0,258	0
C4	1,865	0,540	0,101	0
T4	5,869	-3,333	0,329	0
T5	28,968	-15,927	0,841	1
P3	30,481	-16,078	0,852	1
Pz	7,968	-0,855	0,393	0
P4	4,077	0,593	0,245	0
T6	7,445	-1,589	0,502	0
O1	23,551	-11,936	0,789	1
O2	10,594	-3,735	0,518	0
Fpz	-5,630	2,053	-0,419	0
Oz	19,916	-9,699	0,718	1
FC2	-10,424	6,403	-0,499	0
FC1	97,426	-80,264	0,958	1
CP1	24,894	-12,643	0,716	1
CP2	0,972	2,571	0,045	0
PO3	25,239	-12,362	0,814	1
PO4	11,417	-3,851	0,543	0
FC6	0,653	-0,712	0,062	0
FC5	33,318	-21,985	0,916	1
CP5	36,769	-21,085	0,895	1
CP6	5,243	-0,617	0,341	0
ECG+	-1,909	0,493	-0,178	0

Tabella 5.3: C3 Parallelo Soggetto 3

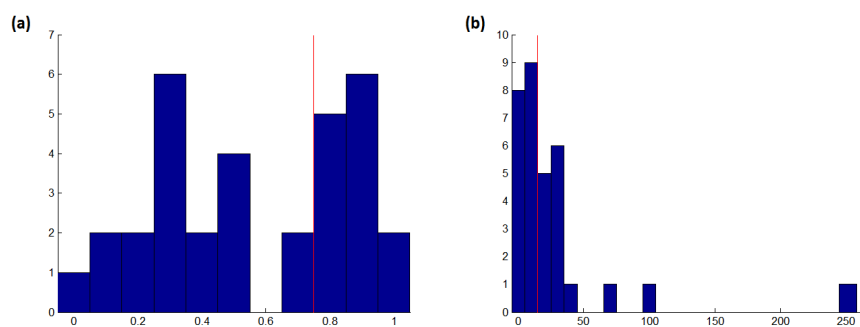


Figura 5.5: Grafici relativi al Soggetto 3 nella condizione C3 parallelo (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

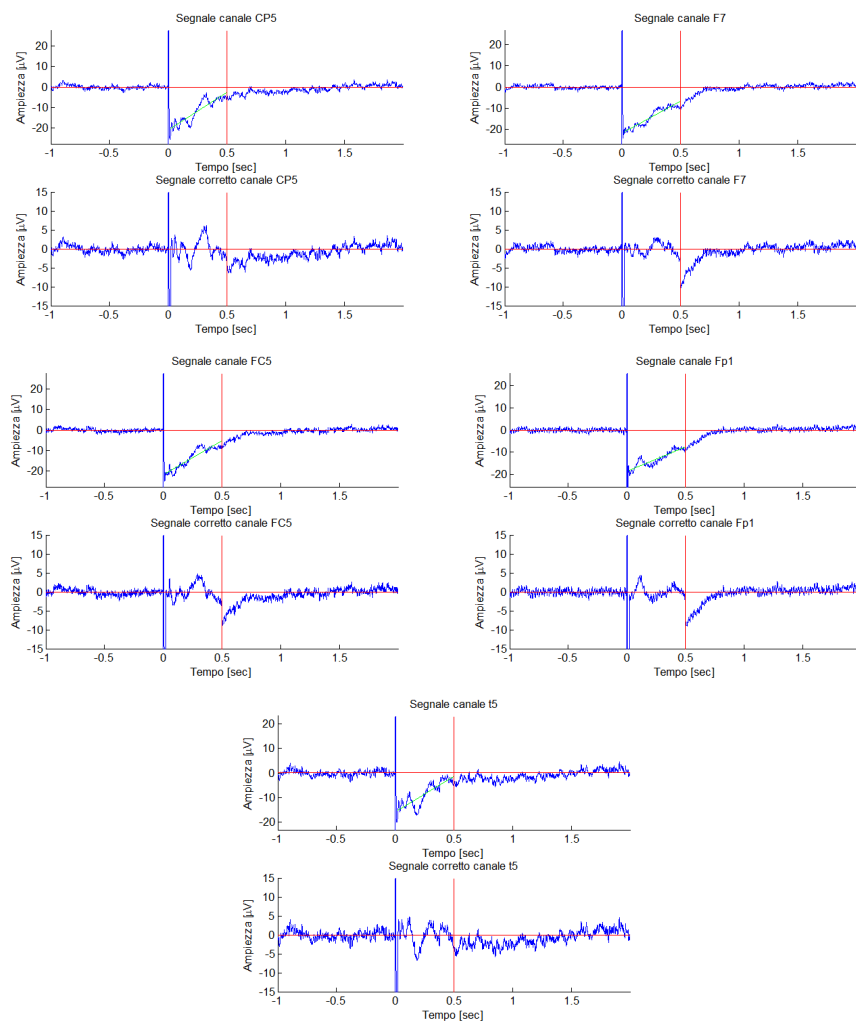


Figura 5.6: Tracciati corretti per il Soggetto 3 nella condizione C3 parallelo

5.2 C3 Perpendicolare

Nel caso di stimolazione, dell'elettrodo C3, con direzione perpendicolare del coil, la deriva presente nel tracciato era di dimensioni modeste rispetto a quella generata dalla condizione sperimentale descritta in precedenza. Questo può diminuire la precisione della stima della deriva in quanto le oscillazioni presenti nel segnale, dovute o ai potenziali evocati o al rumore, sono, in proporzione, più elevate rispetto al caso precedente. L'algoritmo riesce a correggere ugualmente i canali selezionati ma la retta stimata non sempre segue l'andamento della deriva perfettamente. Di seguito sono presentati i risultati per i soggetti analizzati dall'algoritmo.

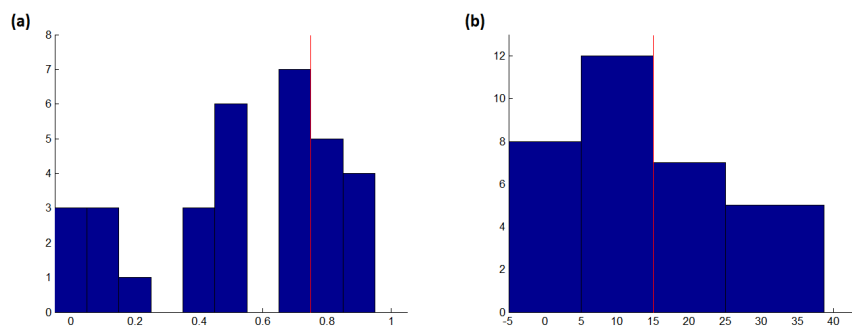


Figura 5.7: Grafici relativi al Soggetto 1 nella condizione C3 perpendicolare (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-29,609	15,244	-0,909	1
Fp2	-5,483	1,461	-0,407	0
F7	-23,554	6,638	-0,541	1
F3	-25,873	26,714	-0,872	1
Fz	13,544	-5,548	0,782	1
F4	1,254	-0,273	0,188	0
F8	0,316	-0,813	0,021	0
T3	4,936	-7,938	0,140	0
C3	28,332	-12,355	0,854	1
Cz	-19,356	15,509	-0,701	1
C4	-7,964	6,537	-0,509	0
T4	-2,378	0,773	-0,121	0
T5	-1,943	-0,471	-0,089	0
P3	-15,545	14,252	-0,747	1
Pz	-16,085	15,420	-0,778	1
P4	-12,431	11,631	-0,689	0
T6	-9,011	5,765	-0,461	
O1	-11,270	9,693	-0,422	0
O2	-11,499	9,666	-0,537	0
FPz	4,367	-3,481	0,368	0
Oz	-12,436	11,027	-0,535	0
FC2	0,054	1,166	0,003	0
FC1	-38,682	36,228	-0,949	1
CP1	-19,686	18,671	-0,825	1
CP2	-16,319	14,373	-0,739	1
PO3	-14,652	14,225	-0,659	0
PO4	-12,641	12,693	-0,657	0
FC6	-0,242	0,506	-0,017	0
FC5	27,159	-12,631	0,761	1
CP5	20,722	-11,231	0,808	1
CP6	-7,903	6,352	-0,498	0
ECG+	-12,637	7,694	-0,702	0

Tabella 5.4: C3 Perpendicolare Soggetto 1

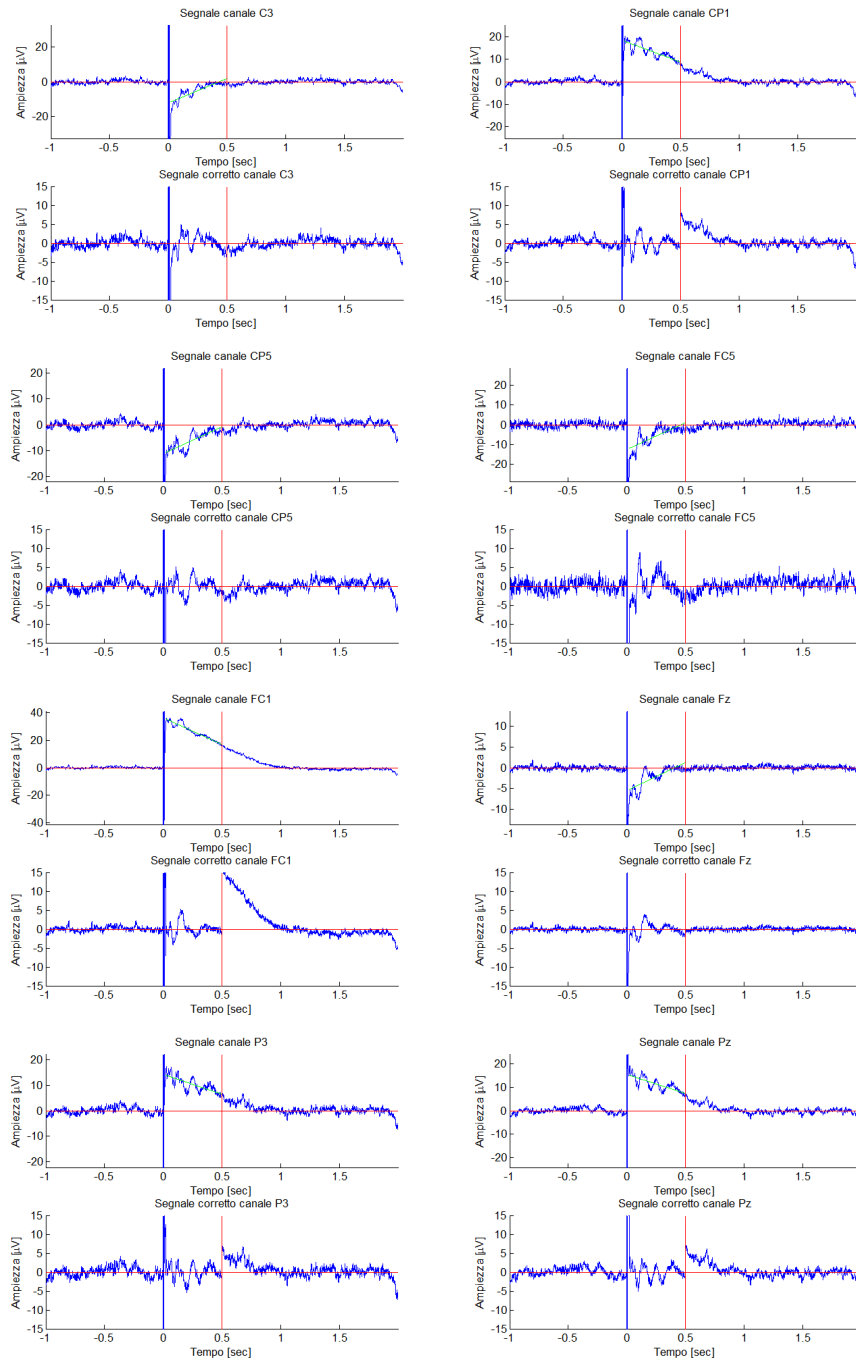


Figura 5.8: Tracciati corretti per il Soggetto 1 nella condizione C3 perpendicolare

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	10,111	-6,375	0,563	0
Fp2	24,382	-17,786	0,877	1
F7	9,993	-13,235	0,260	0
F3	-15,129	8,405	-0,656	1
Fz	33,481	-19,731	0,935	1
F4	30,312	-17,296	0,946	1
F8	28,143	-17,516	0,816	1
T3	33,046	-23,961	0,656	1
C3	49,113	-26,535	0,806	1
Cz	8,221	-0,397	0,211	0
C4	32,434	-14,924	0,723	1
T4	28,354	-16,095	0,706	1
T5	33,298	-20,264	0,729	1
P3	16,640	-2,392	0,453	1
Pz	14,488	-1,248	0,375	0
P4	24,864	-10,046	0,604	1
T6	24,168	-13,844	0,625	1
O1	28,193	-14,625	0,637	1
O2	23,676	-12,908	0,573	1
FPz	26,684	-19,719	0,896	1
Oz	25,866	-13,591	0,611	1
FC2	29,990	-14,832	0,766	1
FC1	-7,429	6,937	-0,270	0
CP1	5,777	4,928	0,167	0
CP2	19,804	-5,361	0,480	1
PO3	20,410	-6,252	0,512	1
PO4	23,693	-9,702	0,572	1
FC6	31,018	-16,674	0,813	1
FC5	54,260	-30,928	0,700	1
CP5	47,064	-27,235	0,843	1
CP6	30,684	-15,024	0,691	1
ECG+	-12,128	8,254	-0,649	0

Tabella 5.5: C3 Perpendicolare Soggetto 2

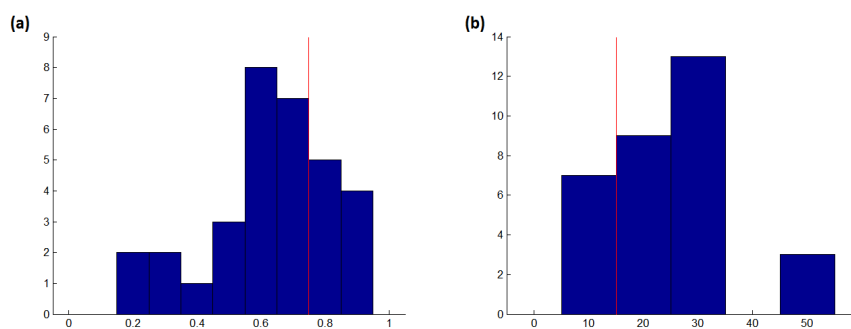


Figura 5.9: Grafici relativi al Soggetto 2 nella condizione C3 perpendicolare (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

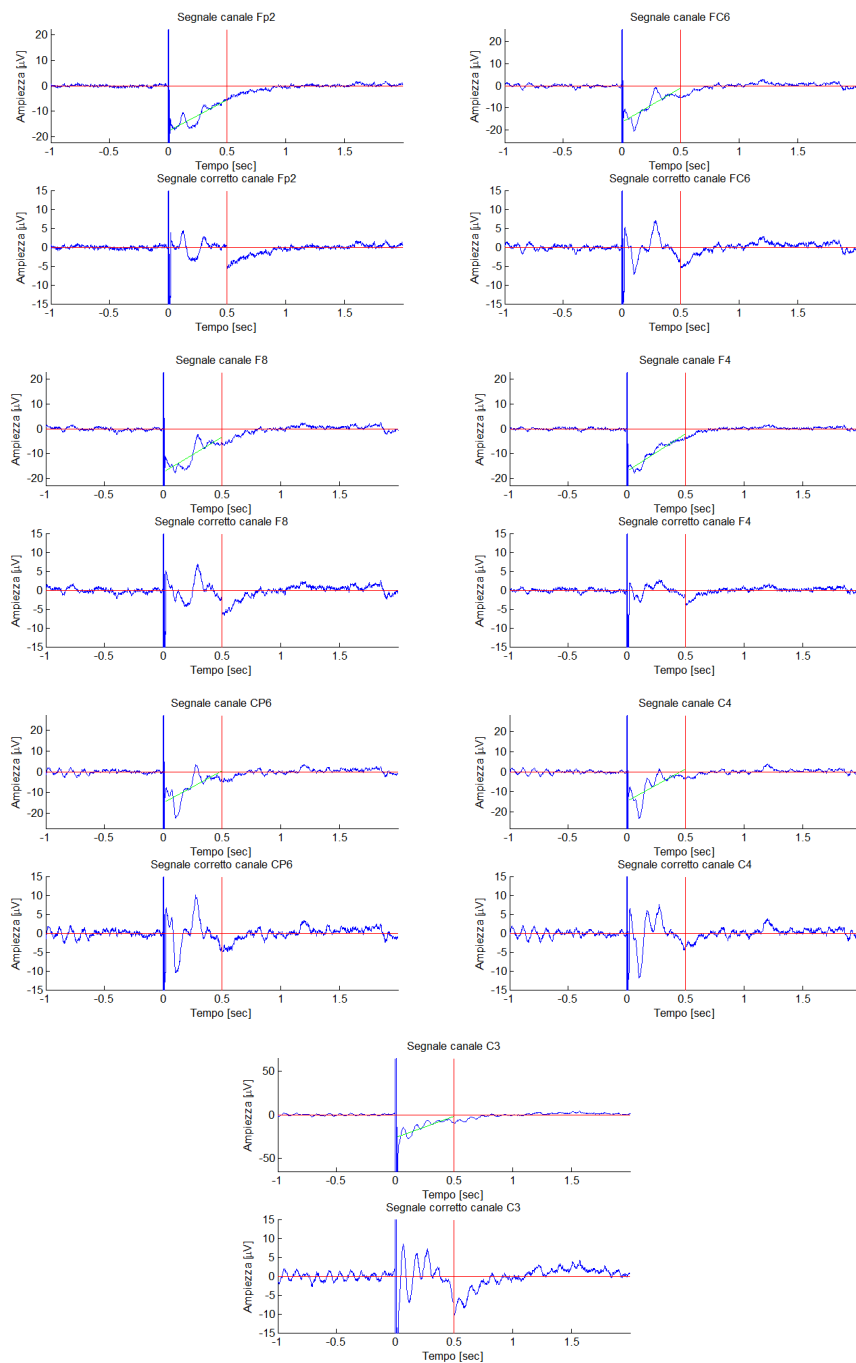


Figura 5.10: Tracciati corretti per il Soggetto 2 nella condizione C3 perpendicolare

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-10,882	5,346	-0,419	0
Fp2	-10,080	2,910	-0,414	0
F7	11,944	-5,239	0,662	0
F3	-25,346	23,085	-0,893	1
Fz	8,143	-3,283	0,380	0
F4	1,038	-0,668	0,095	0
F8	3,518	-2,127	0,277	0
T3	29,000	-14,900	0,765	1
C3	31,408	-16,304	0,674	1
Cz	-10,618	18,206	-0,230	0
C4	-1,981	5,218	-0,069	0
T4	5,404	-0,986	0,241	0
T5	22,766	-8,099	0,705	1
P3	4,796	3,973	0,199	0
Pz	-9,220	16,339	-0,355	0
P4	-7,141	10,823	-0,322	0
T6	4,664	1,816	0,257	0
O1	9,023	0,170	0,405	0
O2	0,939	6,174	0,047	0
FPz	1,161	-2,761	0,060	0
Oz	6,427	2,074	0,299	0
FC2	-3,386	3,634	-0,106	0
FC1	-31,439	33,362	-0,685	1
CP1	-13,584	21,148	-0,384	0
CP2	-10,960	14,751	-0,331	0
PO3	-2,157	8,418	-0,102	0
PO4	-5,983	9,121	-0,294	0
FC6	4,826	-1,690	0,281	0
FC5	28,937	-13,389	0,847	1
CP5	34,198	-15,478	0,810	1
CP6	1,455	2,855	0,067	0
ECG+	-16,946	9,357	-0,755	1

Tabella 5.6: C3 Perpendicolare Soggetto 3

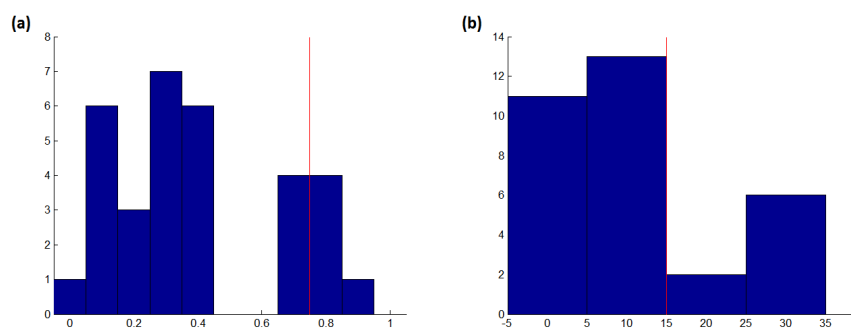


Figura 5.11: Grafici relativi al Soggetto 3 nella condizione C3 perpendicolare (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

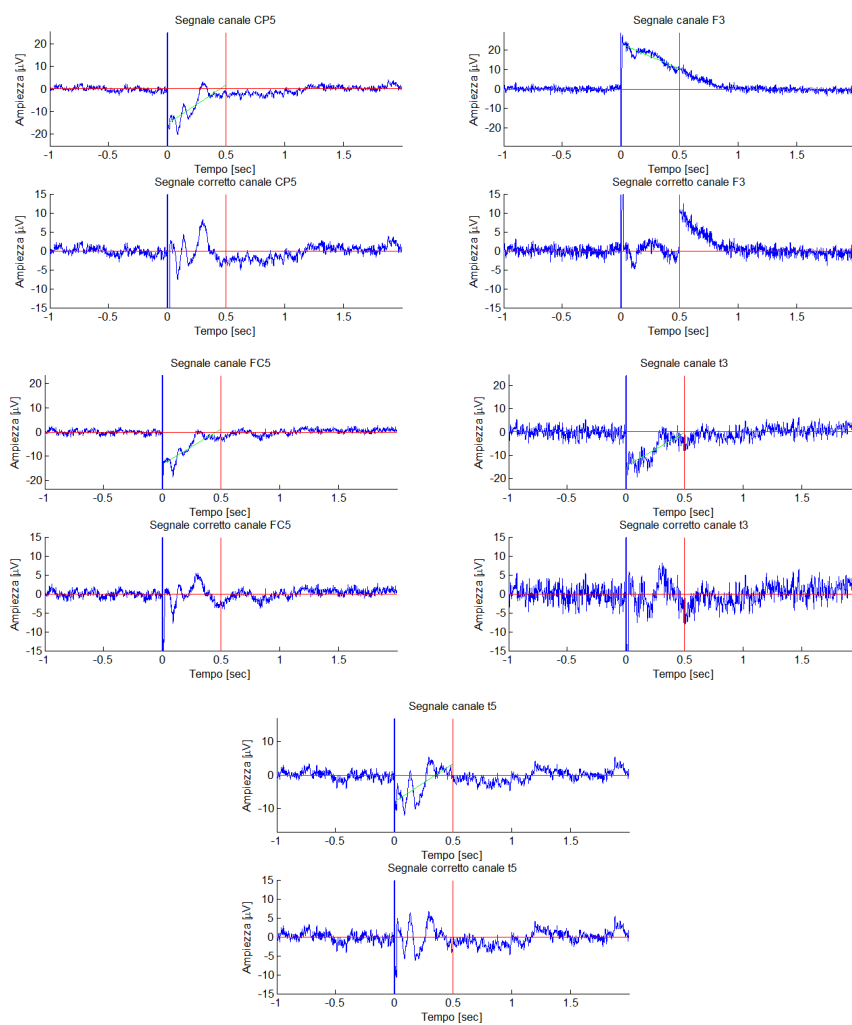


Figura 5.12: Tracciati corretti per il Soggetto 3 nella condizione C3 perpendicolare

5.3 C4 Parallelo

I tracciati, ottenuti durante questa sessione sperimentale, presentano, come atteso, una deriva elevata in accordo con gli artefatti riscontrati per le stimolazioni con direzione del coil parallelo. In questa condizione sperimentale è stata notata, per alcuni elettrodi, la presenza di una deriva non lineare. Per poter stimare correttamente l'andamento della deriva si è utilizzato una funzione bi-esponenziale che è riuscita a seguirne correttamente il trend. Per i tracciati che non presentavano una deriva bi-esponenziale il modello lineare, utilizzato in precedenza, continuava ad essere efficace.

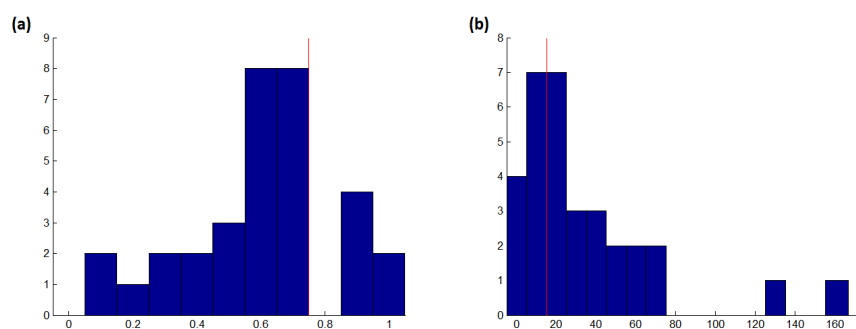


Figura 5.13: Grafici relativi al Soggetto 1 nella condizione C4 parallelo (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-7,228	2,242	-0,589	0
Fp2	27,524	-31,884	0,921	1
F7	-1,024	0,163	-0,070	0
F3	-4,275	3,272	-0,518	0
Fz	70,486	-52,909	0,992	1
F4	-166,595	-34,669	-0,586	1
F8	39,017	-31,704	0,906	1
T3	6,745	-1,739	0,331	0
C3	12,491	-0,647	0,644	0
Cz	18,072	-2,641	0,733	1
C4	131,986	-89,847	0,913	1
T4	40,741	-24,096	0,695	1
T5	9,382	-2,382	0,365	0
P3	15,917	-2,232	0,641	1
Pz	20,679	-3,672	0,648	1
P4	46,668	-20,052	0,725	1
T6	40,238	-21,496	0,661	1
O1	14,376	-4,008	0,491	0
O2	26,110	-9,342	0,651	1
FPz	-45,554	-94,402	-0,317	1
Oz	18,578	-5,538	0,575	1
FC2	73,133	-46,794	0,967	1
FC1	-3,031	5,670	-0,249	0
CP1	11,988	0,497	0,593	0
CP2	21,748	-3,249	0,543	1
PO3	18,722	-3,708	0,665	1
PO4	26,956	-7,732	0,633	1
FC6	59,192	-39,832	0,894	1
FC5	6,760	-0,998	0,364	0
CP5	17,556	-4,006	0,689	1
CP6	56,379	-29,480	0,667	1
ECG+	2,378	-3,031	0,129	0

Tabella 5.7: C4 Parallelo Soggetto 1

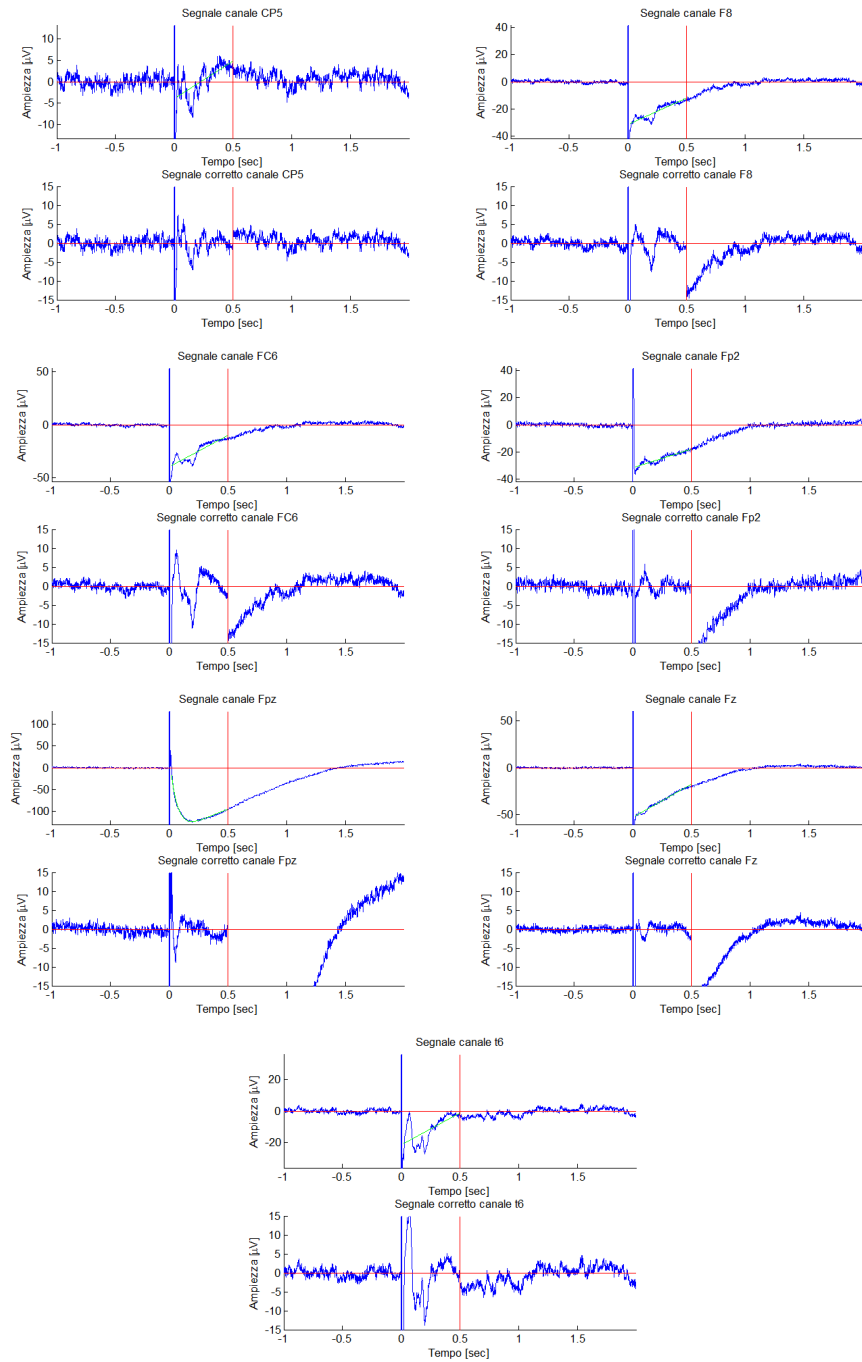


Figura 5.14: Tracciati corretti per il Soggetto 1 nella condizione C4 parallelo

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-5,86258	1,605549	-0,40218	0
Fp2	29,72601	-25,7108	0,929234	1
F7	-6,36843	1,325276	-0,34551	0
F3	-8,263	2,960977	-0,84035	1
Fz	64,68243	-55,464	0,98403	1
F4	1,810698	-73,466	0,022207	1
F8	26,37032	-20,4609	0,805777	1
T3	-2,29265	0,340898	-0,09276	0
C3	-1,35652	2,189665	-0,06197	0
Cz	25,85087	-16,5169	0,646847	1
C4	93,50555	-89,8953	0,969247	1
T4	19,98632	-15,0556	0,59745	1
T5	-0,58678	0,324251	-0,02439	0
P3	2,994408	0,65225	0,119727	0
Pz	0,022158	2,093931	0,000799	0
P4	23,96795	-16,2652	0,64343	1
T6	19,15327	-15,0316	0,56988	1
O1	-0,9931	0,721319	-0,03598	0
O2	6,90519	-6,48608	0,241191	0
FPz	110,328	-123,868	0,958206	1
Oz	-0,54463	-0,75261	-0,02006	0
FC2	66,20926	-54,2069	0,964354	1
FC1	-11,926	6,366265	-0,56686	0
CP1	-3,42454	4,555296	-0,11889	0
CP2	2,301785	0,810831	0,079828	0
PO3	1,238437	1,07887	0,048766	0
PO4	7,242777	-4,64073	0,250581	0
FC6	30,56703	-21,9059	0,852494	1
FC5	-3,88594	1,080862	-0,23889	0
CP5	2,703205	-0,06763	0,109966	0
CP6	29,434	-21,23	0,724071	1
ECG+	5,654163	-4,0914	0,252389	0

Tabella 5.8: C4 Parallelo Soggetto 2

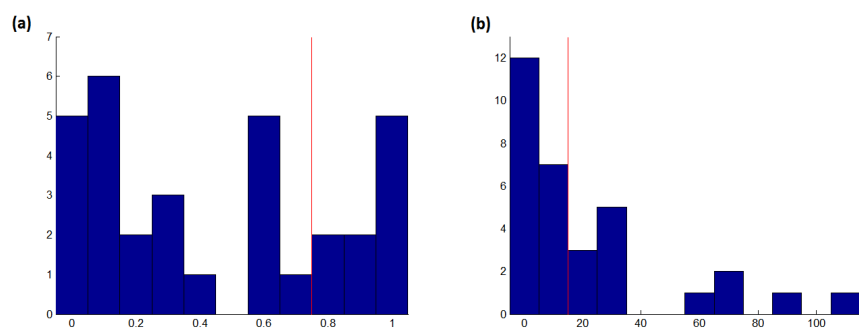


Figura 5.15: Grafici relativi al Soggetto 2 nella condizione C4 parallelo (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

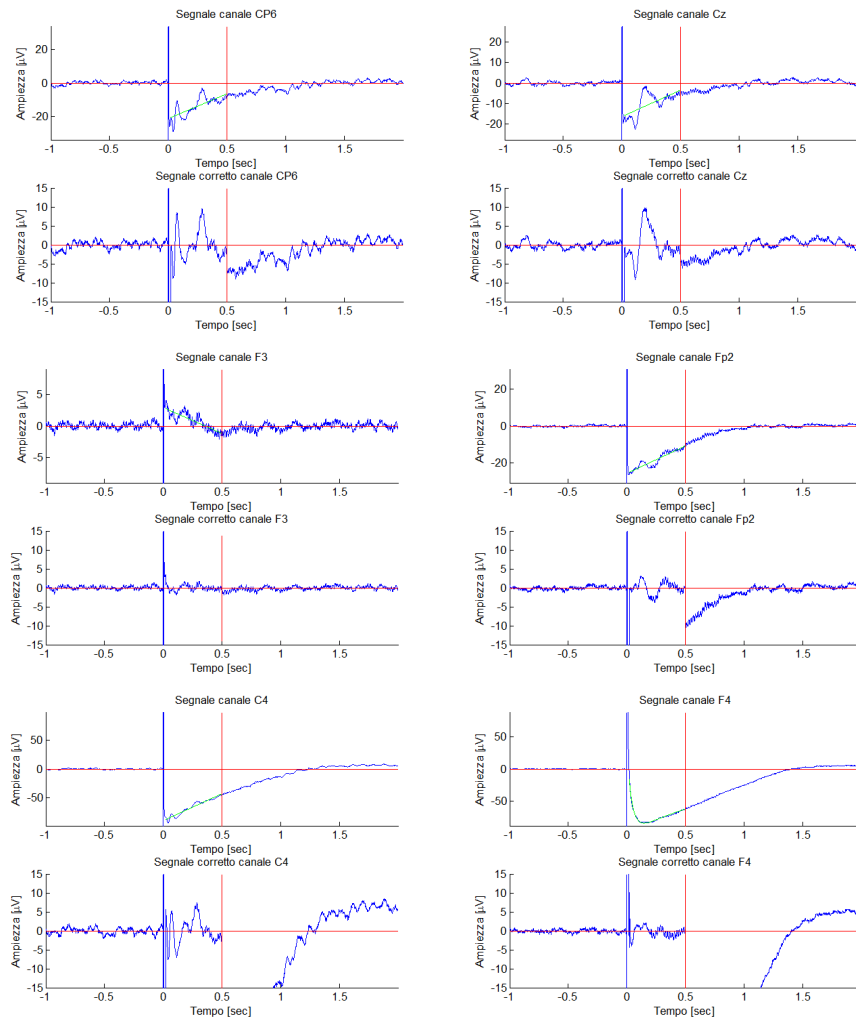


Figura 5.16: Tracciati corretti per il Soggetto 2 nella condizione C4 parallelo

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-11,226	2,567	-0,430	0
Fp2	8,774	-10,516	0,331	0
F7	9,124	-4,655	0,640	0
F3	0,866	0,367	0,055	0
Fz	44,146	-93,100	0,576	1
F4	92,538	-82,861	0,985	1
F8	12,957	-15,062	0,694	0
T3	10,867	-4,230	0,371	0
C3	6,675	0,822	0,183	0
Cz	49,361	-28,103	0,721	1
C4	77,936	-61,660	0,924	1
T4	21,539	-15,307	0,624	1
T5	7,866	-1,782	0,334	0
P3	9,253	-2,048	0,294	0
Pz	17,238	-6,513	0,460	1
P4	30,319	-17,889	0,723	1
T6	24,714	-16,283	0,750	1
O1	8,454	-3,582	0,338	0
O2	19,336	-11,881	0,632	1
FPz	91,023	-105,732	0,976	1
Oz	17,826	-10,551	0,604	1
FC2	27,210	-73,441	0,467	1
FC1	-0,821	3,989	-0,023	0
CP1	6,575	1,449	0,165	0
CP2	33,601	-18,118	0,673	1
PO3	11,541	-4,384	0,398	0
PO4	22,672	-13,280	0,645	1
FC6	26,960	-20,376	0,846	1
FC5	6,317	-1,537	0,299	0
CP5	9,944	-1,616	0,334	0
CP6	35,371	-23,247	0,791	1
ECG+	-2,074	-0,316	-0,259	0

Tabella 5.9: C4 Parallelo Soggetto 3

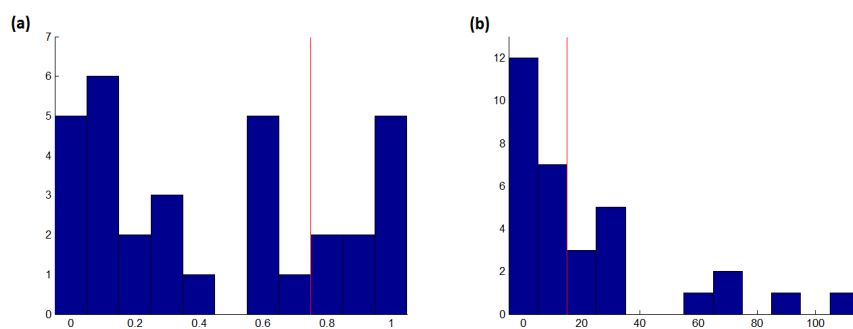


Figura 5.17: Grafici relativi al Soggetto 3 nella condizione C4 parallelo (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

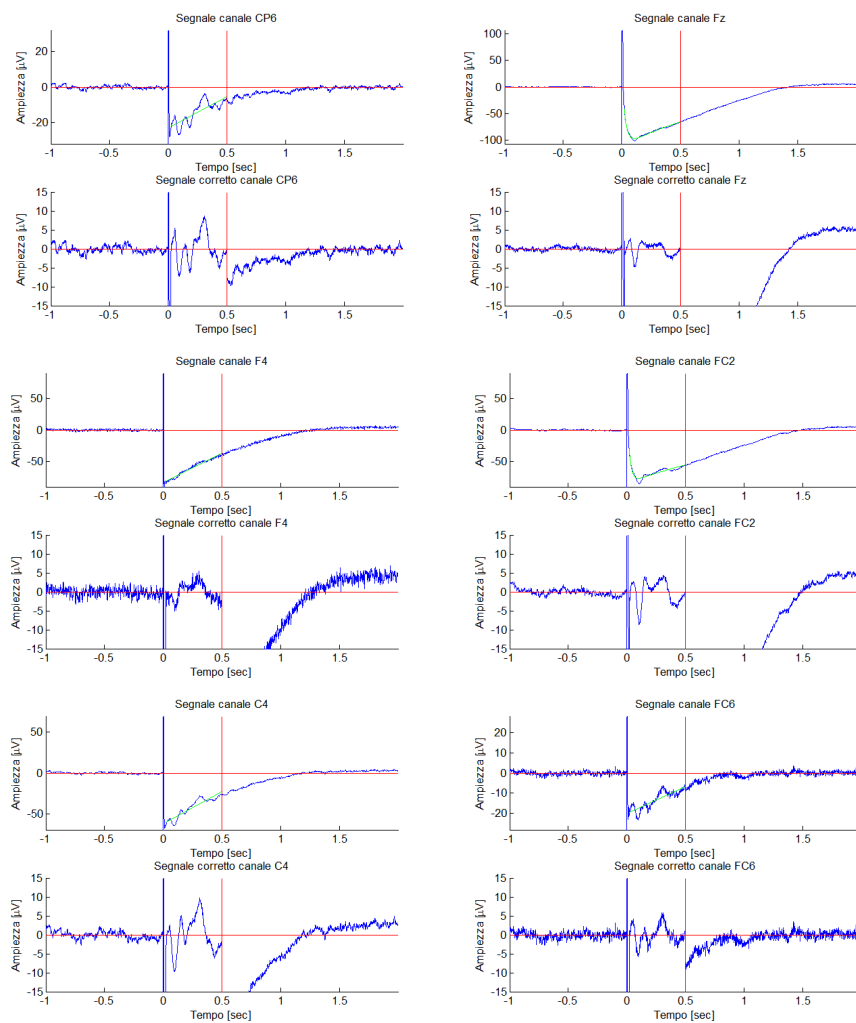


Figura 5.18: Tracciati corretti per il Soggetto 3 nella condizione C4 parallelo

5.4 C4 Perpendicolare

Anche in questo caso, come nel precedente blocco sperimentale con direzione del coil perpendicolare ai cavi, l'ampiezza della deriva è contenuta. La stima della retta di regressione, per questo motivo, risente delle oscillazioni presenti sul tracciato che sono considerevoli in relazione all'ampiezza della deriva. Il modello lineare è comunque in grado di stimare l'andamento della deriva nei vari canali e di correggerlo.

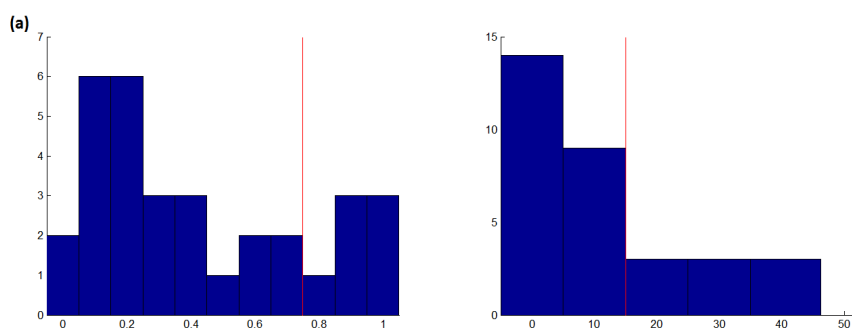


Figura 5.19: Grafici relativi al Soggetto 1 nella condizione C4 perpendicolare (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-5,534	0,646	-0,320	0
Fp2	-16,324	8,208	-0,683	1
F7	-1,100	-0,499	-0,077	0
F3	1,675	-0,739	0,198	0
Fz	-42,351	36,061	-0,953	1
F4	-26,997	18,174	-0,982	1
F8	6,879	-5,661	0,415	0
T3	2,516	-1,484	0,138	0
C3	2,473	2,379	0,135	0
Cz	-5,638	8,389	-0,215	0
C4	46,265	-26,042	0,956	1
T4	17,566	-11,777	0,714	1
T5	-0,954	1,650	-0,059	0
P3	-4,333	7,009	-0,285	0
Pz	-10,110	13,964	-0,494	0
P4	-2,422	6,271	-0,152	0
T6	12,919	-6,569	0,613	0
O1	0,271	3,423	0,017	0
O2	3,416	1,062	0,201	0
FPz	-36,832	24,152	-0,920	1
Oz	1,160	2,295	0,073	0
FC2	-24,412	22,045	-0,811	1
FC1	-0,685	2,886	-0,034	0
CP1	-9,634	12,241	-0,423	0
CP2	-13,608	16,950	-0,578	0
PO3	-2,066	5,894	-0,133	0
PO4	-7,576	11,259	-0,415	0
FC6	25,086	-14,258	0,876	1
FC5	3,393	-1,813	0,194	0
CP5	2,875	0,448	0,197	0
CP6	28,291	-14,847	0,898	1
ECG+	6,152	-6,386	0,261	0

Tabella 5.10: C4 Perpendicolare Soggetto 1

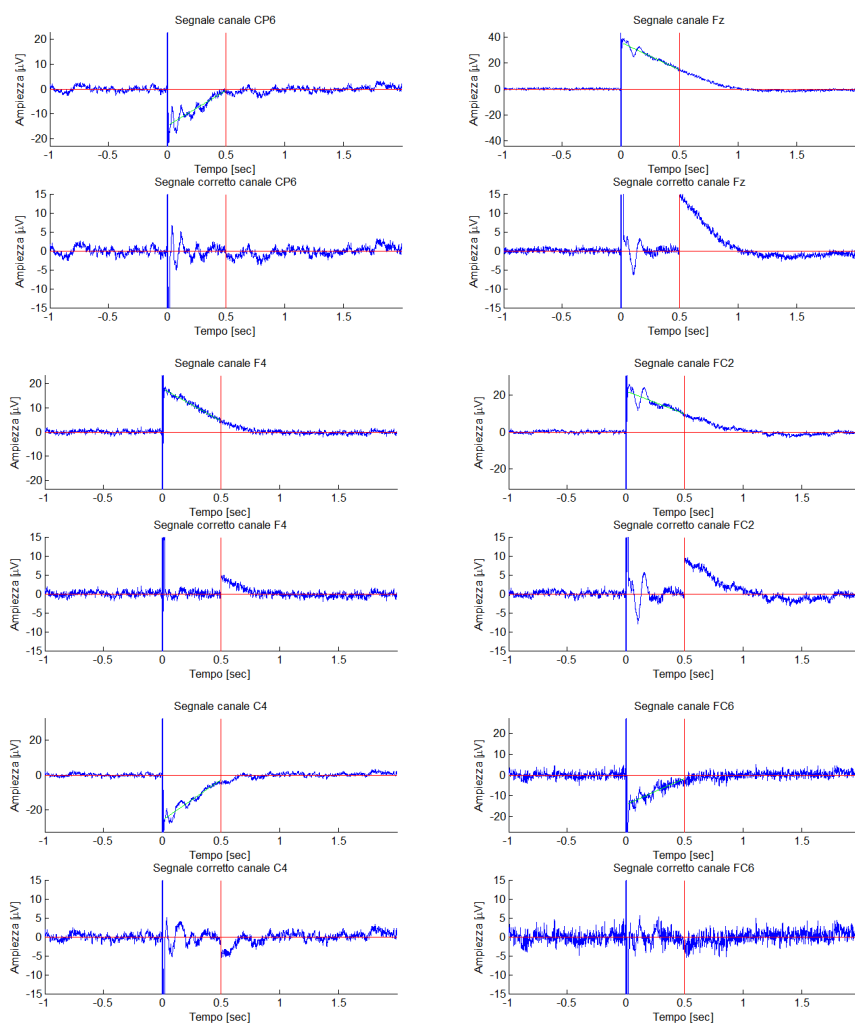


Figura 5.20: Tracciati corretti per il Soggetto 1 nella condizione C4 perpendicolare

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-3,376	-1,028	-0,148	0
Fp2	-32,160	17,832	-0,839	1
F7	3,334	-0,886	0,115	0
F3	-0,596	0,252	-0,041	0
Fz	-36,554	31,357	-0,911	1
F4	-31,610	31,191	-0,781	1
F8	7,710	-1,787	0,127	0
T3	13,718	-2,697	0,329	0
C3	18,901	-3,060	0,407	1
Cz	3,340	11,237	0,068	0
C4	38,556	-12,209	0,584	1
T4	22,468	-8,392	0,449	1
T5	12,381	-1,779	0,319	0
P3	19,079	0,468	0,401	1
Pz	11,064	11,054	0,239	0
P4	8,400	11,665	0,202	0
T6	16,773	-3,879	0,426	1
O1	13,131	0,150	0,311	0
O2	11,446	0,805	0,285	0
FPz	-56,330	43,338	-0,939	1
Oz	12,278	0,541	0,302	0
FC2	-15,474	23,557	-0,383	1
FC1	5,986	-0,720	0,177	0
CP1	14,443	5,071	0,283	0
CP2	8,852	15,064	0,195	0
PO3	16,233	1,900	0,364	1
PO4	9,103	8,875	0,218	0
FC6	12,032	-4,803	0,141	0
FC5	8,348	-1,658	0,257	0
CP5	20,841	-3,823	0,438	1
CP6	35,897	-13,062	0,682	1
ECG+	2,284	-0,981	0,225	0

Tabella 5.11: C4 Perpendicolare Soggetto 2

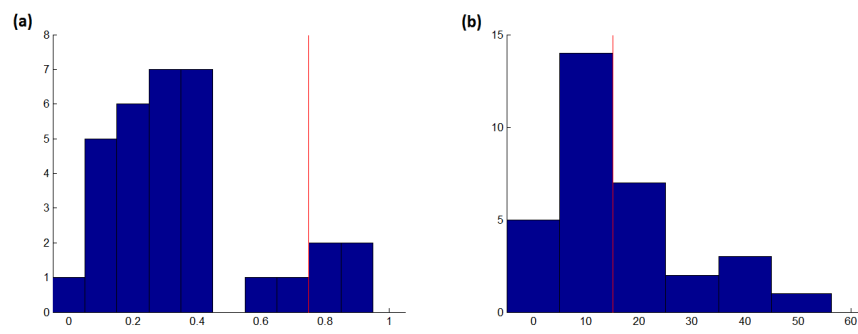


Figura 5.21: Grafici relativi al Soggetto 2 nella condizione C4 perpendicolare (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

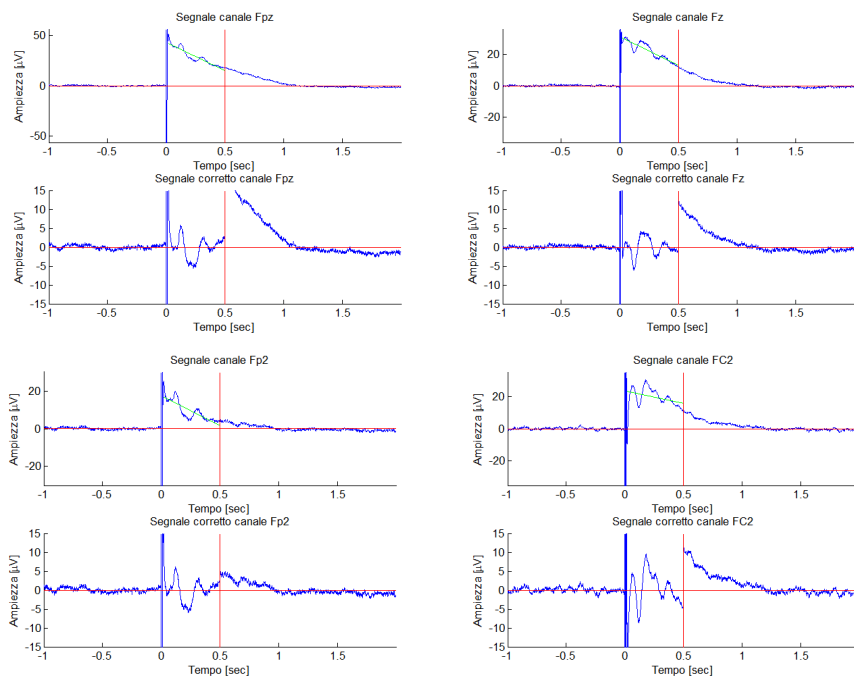


Figura 5.22: Tracciati corretti per il Soggetto 2 nella condizione C4 perpendicolare

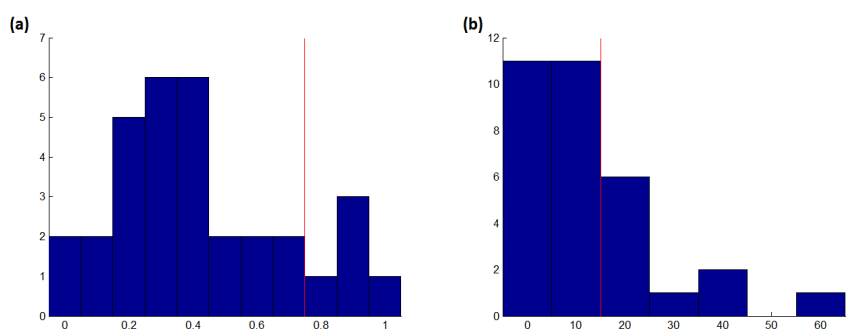


Figura 5.23: Grafici relativi al Soggetto 3 nella condizione C4 perpendicolare (a) Istogramma dei coefficienti di correlazione. (b) Istogramma coefficienti angolari delle rette di regressione.

Canale	Pendenza	Intercetta	Coeff Corr	Selezione
Fp1	-10,826	2,399	-0,523	0
Fp2	-2,734	-2,846	-0,155	0
F7	-1,769	0,273	-0,150	0
F3	-2,497	1,995	-0,207	0
Fz	-61,828	62,589	-0,970	1
F4	-17,272	9,593	-0,865	1
F8	-4,175	-2,265	-0,401	0
T3	1,865	0,165	0,071	0
C3	-4,947	8,165	-0,168	0
Cz	-12,321	20,927	-0,328	0
C4	22,610	-11,175	0,658	1
T4	7,422	-8,904	0,260	0
T5	-4,113	3,616	-0,157	0
P3	-8,056	11,188	-0,279	0
Pz	-12,183	18,349	-0,407	0
P4	-16,460	18,106	-0,544	1
T6	-4,097	2,777	-0,186	0
O1	-9,194	7,485	-0,340	0
O2	-11,597	9,267	-0,436	0
FPz	-38,332	21,717	-0,921	1
Oz	-8,683	7,349	-0,333	0
FC2	-43,157	46,887	-0,887	1
FC1	-10,489	11,278	-0,361	0
CP1	-11,999	18,054	-0,355	0
CP2	-25,086	32,000	-0,659	1
PO3	-8,537	10,842	-0,305	0
PO4	-17,954	19,194	-0,581	1
FC6	18,313	-12,968	0,783	1
FC5	-0,222	1,139	-0,013	0
CP5	-0,482	4,059	-0,018	0
CP6	17,708	-9,747	0,599	1
ECG+	4,931	-3,832	0,421	0

Tabella 5.12: C4 Perpendicolare Soggetto 3

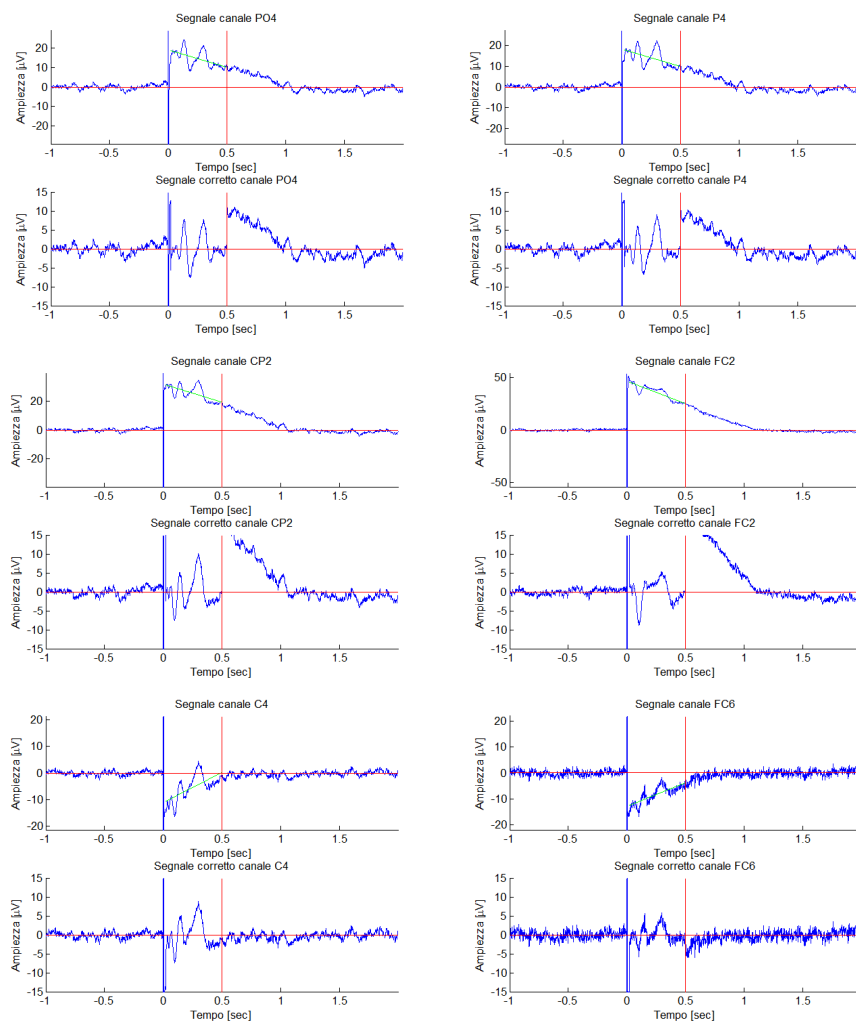


Figura 5.24: Tracciati corretti per il Soggetto 3 nella condizione C4 perpendicolare

Capitolo 6

Conclusioni

Il presente studio ha avuto come obiettivo la messa a punto di un algoritmo che eliminasse dai tracciati EEG l'artefatto dovuto alla stimolazione TMS che si sovrapponeva ai potenziali evocati (TEP). Degli 8 soggetti che hanno preso parte alla sperimentazione, 3 sono stati quelli analizzati tramite l'algoritmo.

Il segnale registrato durante uno dei blocchi in cui erano divise le sedute sperimentali si componeva di 60 trials che sono stati mediati per poter ridurre il rumore, caratteristico delle acquisizioni elettroencefalografiche, che avrebbe influito negativamente sulla stima della deriva.

L'algoritmo proposto è stato in grado di riconoscere efficacemente per ogni soggetto e per ciascuna condizione sperimentale l'andamento della deriva. Nei tracciati analizzati si sono individuate due tipologie di deriva: una fortemente lineare presente, in gradi diversi, su quasi tutti i canali per ciascuno dei blocchi sperimentali, e un'altra che aveva un andamento di tipo bi-esponenziale e che si manifestava solamente nella condizione sperimentale in cui la stimolazione era diretta sull'elettrodo in posizione C4 e il coil aveva orientamento parallelo. Tale tipologia di deriva, se presente, si manifestava quasi esclusivamente sugli elettrodi i cui fili, sulla cuffia EEG, erano raggruppati insieme a quelli dell'elettrodo C4.

Per tutti i canali, la cui deriva veniva considerata sufficientemente ampia dall'algoritmo, il codice sviluppato in questo lavoro è stato capace di identificare il modello migliore per la stima della deriva e di eliminarla dal segnale. Questo permette eventuali analisi successive dei tracciati, quali, ad esempio, la caratterizzazione dei TEP.

Le limitazioni più significative di questo algoritmo risiedono principalmente nel numero limitato di soggetti su cui è stato provato. Eventuali utilizzi a venire potrebbero mostrare l'inadeguatezza dei limiti impostati per la selezione del canale in caso di tracciati acquisiti in diverse condizioni sperimentali. Dato il carattere generale della problematica affrontata, ovvero l'eliminazione dal segnale della deriva dovuto all'impulso magnetico, una mi-

gloria dell'algoritmo potrebbe essere la possibilità di impostare le condizioni per la selezione del canale in base alle caratteristiche dei tracciati acquisiti nella specifica sperimentazione.

Lavori futuri, il cui oggetto di studio sarà l'analisi del tracciato EEG nei successivi 500 ms dalla stimolazione TMS e che presentino le tipologie di deriva mostrate in questa tesi, potranno essere facilitati dall'uso dell'algoritmo presentato.

Appendice A

Codici

A.1 Selezione del Canale

Lo script presentato riceve in ingresso i tracciati salvati per ciascun elettrodo di un particolare soggetto in una delle quattro condizioni sperimentali. Prima della selezione, i trials vengono mediati e segmentati per ottenere il segnale medio nella finestra di interesse. Vengono poi calcolati il coefficiente di correlazione e la retta di regressione. Se il coefficiente di correlazione e i coefficienti della retta sono maggiori dei parametri fissati, il numero identificativo del canale viene salvato in un vettore. In uscita vengono visualizzati i tracciati di ciascun canale, con sovrapposta la retta di regressione corrispondente, e gli istogrammi dei coefficienti di correlazione e dei coefficienti angolari. L'algoritmo restituisce il vettore con i canali selezionati e una tabella excel in cui per tutti i canali della cuffia EEG vengono riportate intercetta e pendenza della retta di regressione, coefficiente di correlazione e un valore, che può essere 1 o 0, che indica se il canale è stato selezionato (1) o scartato (0).

Selezione canale

```
clear all
close all
clc

load C3_Parallelo_Lisa

channels_data=ALLEEG.data;
dim=size(channels_data);

Fc=2048;
Tc=1/Fc;
```

```
soglia_R=0.75;
soglia_m=15;

tempo=ALLEEG.times;
tempo=tempo./1.0e+003;
massimo1=0;
massimo2=0;

for i=1:dim(1)

    y(:,:)=channels_data(i,:,:);
    y=y';

    y_medio=mean(y);

    index1=find(tempo>(0.02));
    index2=find(tempo<(0.5));

    for h=1:length(index1)
        for k=1:length(index2)
            if index1(h)==index2(k)
                index3(h)=index1(h);
            end
        end
    end

    y_intervallo=y_medio(index3);
    l_intervallo=length(y_intervallo);
    tempo_intervallo=(0:Tc:(l_intervallo-1)*Tc)+0.02;

    clear index3

    max_temp1=max(abs(y_intervallo));
    if max_temp1 > massimo1
        massimo1=max_temp1;
    end

    clear y

end

for i=1:dim(1)

    y(:,:)=channels_data(i,:,:);
```

```

y=y';

y_medio=mean(y);

index1=find(tempo>(0.02));
index2=find(tempo<(0.5));

for h=1:length(index1)
    for k=1:length(index2)
        if index1(h)==index2(k)
            index3(h)=index1(h);
        end
    end
end

y_intervallo=y_medio(index3);
l_intervallo=length(y_intervallo);
tempo_intervallo=(0:Tc:(l_intervallo-1)*Tc)+0.02;

clear index3
massimo2=max(abs(y_intervallo))+5;

[b,dev,stats] = glmfit(tempo_intervallo,y_intervallo);
tempo_retta=(0:Tc:1);
y_retta=glmval(b,tempo_retta,'identity');

m=b(2);
q=b(1);
R=corrcoef(tempo_intervallo,y_intervallo);
r=R(1,2);
R_vect(i)=r;
m_vect(i)=m;
q_vect(i)=q;

figure(i)

subplot(2,2,1)
plot(tempo,y_medio,tempo,zeros(1,length(tempo)),'r')
ylim([-15,15]), xlim([tempo(1),tempo(length(tempo))])
xlabel('Tempo [sec]'), ylabel('Ampiezza [\muV]')
title(['Segnale canale '
        num2str(ALLEEG.chanlocs(i).labels)])

```

```

subplot(2,2,2)
plot(tempo,y_medio,tempo_retta,y_retta,'g',
      tempo,zeros(1,length(tempo)), 'r')
xlabel('Tempo [sec]'), ylabel('Ampiezza [\muV]')
title(['Deriva canale '
       num2str(ALLEEG.chanlocs(i).labels)])
ylim([-massimo2,massimo2])
xlim([tempo(1),tempo(length(tempo))])

subplot(2,2,3)
plot(tempo,y_medio,tempo_retta,y_retta,'g',
      tempo,zeros(1,length(tempo)), 'r')
xlabel('Tempo [sec]'), ylabel('Ampiezza [\muV]')
title(['Deriva canale '
       num2str(ALLEEG.chanlocs(i).labels)])
ylim([(-massimo1-10),(massimo1+10)])
xlim([tempo(1),tempo(length(tempo))])

txstr(1) = {'Coefficiente angolare retta ' num2str(m)};
txstr(2) = {'Intercetta retta ' num2str(q)};
txstr(3) = {'Coefficiente di correlazione ' num2str(r)};
text(2.75,0,txstr,'HorizontalAlignment','left')

clear y;

end

for j=1:32
    matrice_risultati(j,1)=m_vect(j);
    matrice_risultati(j,2)=q_vect(j);
    matrice_risultati(j,3)=R_vect(j);
end

R_vect=abs(R_vect);
m_vect=abs(m_vect);
q_vect=abs(q_vect);

x=[0:0.1:1];
n_R=hist(R_vect,x);
y_hist=[0:0.5:(max(n_R)+1)];

for ih=1:length(y_hist)

```

```
        x_hist(ih)=soglia_R;
    end

    figure(i+1)
    hold on
    hist(R_vect,x)
    xlim([-0.05,1.05])
    plot(x_hist,y_hist,'r')
    ylim([0,max(y_hist)])
    hold off

    x2=[0:10:max(m_vect)];
    n_m=hist(m_vect,x2);
    y_hist2=[0:0.5:(max(n_m)+1)];

    for ih=1:length(y_hist2)
        x_hist2(ih)=soglia_m;
    end

    figure(i+2)
    hold on
    hist(m_vect,x2)
    xlim([-5,(max(m_vect)+5)])
    ylim([0,max(y_hist2)])
    plot(x_hist2,y_hist2,'r')
    hold off

    ind_soglia=find(R_vect>soglia_R);
    selezione=ind_soglia;

    selezione2=find(m_vect>soglia_m);
    selezione3=find(abs(q_vect)>60);
    selezione=[selezione selezione2 selezione3];
    selezione=unique(selezione);

    for j=1:32
        loc=find(selezione == j);
        if isempty(loc)==1
            matrice_risultati(j,4)=0;
        else
            matrice_risultati(j,4)=1;
        end
    end
end
```

```
save('Risultati','selezione','matrice_risultati')
xlswrite('Risultati.xls',matrice_risultati, 'Foglio1', 'B2')
```

A.2 Correzione del Segnale

Questo script riceve in ingresso i tracciati EEG e il vettore ottenuto dal precedente algoritmo che contiene i canali selezionati. A seconda della tipologia della deriva l'algoritmo procede nella correzione della stessa tramite il modello lineare o quello bi-esponenziale. Il codice restituisce le immagini dei tracciati corretti e un file .mat contenete i dati di tutti i 32 canali per le successive analisi.

Elabsegnallicorrezione

```
clear all
close all
clc

load C3_Parallelo_Lisa
load Risultati

global tempo_intervallo2 y_intervallo2

channels_data=ALLEEG.data;
dim=size(channels_data);

Fc=2048;
Tc=1/Fc;

indice=1;

tempo=ALLEEG.times;
tempo=tempo./1.0e+003;

for i=1:dim(1)

    if any(selezione==i)

        ind_selez=selezione(indice);

        y(:,:)=channels_data(ind_selez,:,:);
        y=y';
```



```
y_medio=mean(y);

index1=find(tempo>(0.02));
index2=find(tempo<(0.5+Tc));

for h=1:length(index1)
    for k=1:length(index2)
        if index1(h)==index2(k)
            index3(h)=index1(h);
        end
    end
end

y_intervallo=y_medio(index3);
l_intervallo=length(y_intervallo);
tempo_intervallo=(0:Tc:(l_intervallo-1)*Tc)+0.02;

massimo2=max(abs(y_intervallo))+5;

[b,dev,stats] = glmfit(tempo_intervallo,y_intervallo);
tempo_retta=(0.02:Tc:0.5);
y_retta=glmval(b,tempo_retta,'identity');

m=b(2);
q=b(1);
R=corrcoef(tempo_intervallo,y_intervallo);
r=R(1,2);

if abs(r)<0.75 && (abs(m)>80 || abs(q)>60)

    index12=find(tempo>(0.02));
    index22=find(tempo<(0.6));

    for h=1:length(index12)
        for k=1:length(index22)
            if index12(h)==index22(k)
                index32(h)=index12(h);
            end
        end
    end

    y_intervallo2=y_medio(index32);
    l_intervallo2=length(y_intervallo2);
```

```
tempo_intervallo2=(0:Tc:(l_intervallo2-1)*Tc)+0.02;

clear index32

A1_0=100;
alpha1_0=-10;
A2_0=200;
alpha2_0=3;
p0=[A1_0,alpha1_0,A2_0,alpha2_0];
p=fminsearch('f_costo',p0);
A1=p(1);
alpha1=p(2);
A2=p(3);
alpha2=p(4);
tm=tempo_retta;
y_retta=A1*exp(alpha1*tm)+A2*exp(alpha2*tm);
y_retta=y_retta';
R_bi=sqrt((1/length(y_retta))
          *sum(((y_intervallo-y_retta')/y_intervallo)^2))
end

index4=find(tempo>(0.02));
index5=find(tempo<(0.5+Tc));

for h=1:length(index4)
    for k=1:length(index5)
        if index4(h)==index5(k)
            index6(h)=index4(h);
        end
    end
end

y_dacorreggiere=y_medio(index6);

corr=y_dacorreggiere-y_retta';
y_corr=y_medio;

for k=1:length(corr)
    y_corr(index6(k))=corr(k);
end

clear index6
```

```

ordinata_retta=[-(massimo2+5):(massimo2+5)];

for i_retta=1:length(ordinata_retta)
x_retta(i_retta)=0.5;
end

y_corretto(ind_selez,:)=y_corr;

%% PLOT

figure(indice)

subplot(2,1,1)
hold on
plot (tempo,y_medio,tempo_retta,y_retta,'g',
      tempo,zeros(1,length(tempo)),'r')
xlabel('Tempo [sec]'), ylabel('Ampiezza [\muV]')
title(['Segnale canale '
      num2str(ALLEEG.chanlocs(ind_selez).labels)])
ylim([-massimo2,massimo2])
xlim([tempo(1),tempo(length(tempo))])
plot(x_retta,ordinata_retta,'r')
hold off

subplot(2,1,2)
hold on
plot (tempo,y_corr,tempo,zeros(1,length(tempo)),'r')
xlabel('Tempo [sec]'), ylabel('Ampiezza [\muV]')
title(['Segnale corretto canale '
      num2str(ALLEEG.chanlocs(ind_selez).labels)])
ylim([-15,15])
xlim([tempo(1),tempo(length(tempo))])
plot(x_retta,ordinata_retta,'r')
hold off

label(i)={num2str(ALLEEG.chanlocs(ind_selez).labels)};

clear y
clear ordinata_retta
clear x_retta

indice=indice+1;

```

```
    else

        y(:, :)=channels_data(i, :, :);
        y=y';

        y_medio=mean(y);

        y_corretto(i, :)=y_medio;

        clear y

    end

end

save('Segnale', 'y_corretto')
save('Label', 'label')
```

A.3 Funzione Costo

Questa function è invocata nello script precedente e calcola la funzione costo da minimizzare per determinare i coefficienti del modello bi-esponenziale.

```
f_cost

function quadscarti=f_costo(par)

global tempo_intervallo2 y_intervallo2

yteor=par(1)*exp(par(2)*tempo_intervallo2)
        +par(3)*exp(par(4)*tempo_intervallo2);
scarti=(yteor-y_intervallo2);
quadscarti=scarti*scarti';
```

Bibliografia

- [1] Vincent Walsh; Amanda Ellison; Lorella Battell; Alan Cowey. Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *The Royal society*, 265:537–543, January 1998.
- [2] Paul C.J. Taylor; Vincent Walsh; Martin Eimera. Combining TMS and EEG to study cognitive function and cortico cortico interactions. *Behavioural Brain Research*, 191:141–147, March 2008.
- [3] Rossini P.M.; Barker A.T.; Berardelli A.; Caramia M.D.; Caruso G.; Cracco R.Q.; Dimitrijevic M.R.; Hallett M.; Katayama Y; Lucking C.H.; et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee,. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91:79–92, August 1994.
- [4] Stanton A. Glantz. *Statistiche per Discipline Bio-mediche*, volume 1. McGraw-Hill Libri Italia, University of California, San Francisco, 3rd edition, 1994.
- [5] Inga Griskova; Osvaldas Ruksenas; Kastytis Dapsys; Sabine Herperetz; Jacqueline Hoppner. The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience Letters*, 419:162–167, April 2007.
- [6] Barker A.T.; Jalinous R.; Freeston I.L. Non Invasive Magnetic Stimulation of The Human Motor Cortex,. *Lancet*, 1:1106–1107, March 1985.
- [7] Martin Schurmann; Vadim V. Nikouline; Sami Soljanlahti; Marko Ollikainen; Erol Basar; Risto J. Ilmoniemi. EEG responses to combined somatosensory and transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology*, 2001.
- [8] Vladimir Litvak; Soile Komssi; Michael Scherg; Karsten Hoechstetter; Joseph Classen; Menashe Zaaroor; Hillel Pratt; Seppo Kahkonen. Artifact correction and source analysis of early electroencephalographic re-

- sponses evoked by transcranial magnetic stimulation over primary motor cortex,. *NeuroImage*, 37:56–70, May 2007.
- [9] Risto J. Ilmoniemi; Juha Virtanen; Jarmo Ruohonen; Jari Karhu; Hannu J. Aronen; Risto Naatanen; Toivo Katila. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport*, 8:3537–3540, October 1997.
- [10] Fuggetta G.; Pavone E.F.; Walsh V.; Kiss M.; Eimer M. Cortico-Cortical Interactions in Spatial Attention: A Combined ERP/TMS Study,. *Journal of Neurophysiology*, 95:3277–3280, March 2006.
- [11] Adrian G. Guggisberga; Patrick Dubacha; Christian W. Hessa; Christine Wuthrichb; Johannes Mathis. Motor evoked potentials from masseter muscle induced by transcranial magnetic stimulation of the pyramidal tract: the importance of coil orientation. *Clinical Neurophysiology*, 112:2313–2319, September 2001.
- [12] Domenica Veniero; Marta Bortoletto; Carlo Miniussi. TMS-EEG co-registration: On TMS-induced artifact. *Clinical Neurophysiology*, 120:1392–1399, April 2009.
- [13] Hirofumi Sekiguchi; Shigeki Takeuchi; Hiroshi Kadota; Yutaka Kohno; Yasoichi Nakajima. TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode’s lead wire before recording. *Clinical Neurophysiology*, 42, no. 12:132–140, December 20010.
- [14] Soile Komssi; Seppo Kahkonen; Risto J. Ilmoniemi. The Effect of Stimulus Intensity on Brain Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation. *Human Brain Mapping*, 21:154–164, May 2004.
- [15] G. Thut; G. Northoff; J.R. Ives; Y. Kamitani; A. Pfennig; F. Kampmann; D.L. Schomer; A. Pascual-Leone. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, 114,:2071–2080, June 2003.
- [16] Gregor Thut; John R. Ives; Frank Kampmann; Maria A. Pastora; Alvaro Pascual-Leone. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 141:207–217, June 2005.
- [17] Tomas Paus. Design Considerations for 60 GHz CMOS Radios. *Neuropsychologia*, 37:219–224, July 1999.
- [18] Gregory W. Price. EEG-dependent ERP recording: using TMS to increase the incidence of a selected pre-stimulus pattern. *Brain Research Protocols*, 12:144–151, October 2004.

- [19] Fabio Morbidi; Andrea Garulli; Domenico Prattichizzo; Cristiano Rizzo; Simone Rossi. Application of Kalman Filter to Remove TMS-Induced Artifacts from EEG Recordings. *IEEE Transactions on control systems technology*,, 16, no. 6:1360–1366, November 2008.
- [20] Florinda Ferreri; Patrizio Pasqualetti; Sara Msstta; David Ponzo; Fabio Ferrarelli; Giulio Tononi; Esa Mervaala; Carlo Miniussi; Paolo Maria Rossini. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation,. *NeuroImage*, 54:90–102, July 2010.
- [21] C. Bonato; C. Minussi; P.M. Rossini. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clinical Neurophysiology*, 117:1699–1707, May 2006.
- [22] Michael C. Ridding; John C. Rothwell. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*, 8:559–567, July 2007.
- [23] Marjan Jahanshahi; John Rothwen.
- [24] T. Paus; P. K. Sipila; A. P. Strafella. Synchronization of Neuronal Activity in the Human Primary Motor Cortex by Transcranial Magnetic Stimulation: An EEG Study. *Journal of Neurophysiology*, 86:1983–1990, June 2001.
- [25] Eric M. Wassermann. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation,. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108:1–16, May 1998.