

VALIDATION ET TRAITEMENT ASSISTES PAR ORDINATEUR DES SIGNAUX
ELECTROPHYSIOLOGIQUES RECUEILLIS EN CLINIQUE OPHTHALMOLOGIQUE
CHEZ LES TRES JEUNES ENFANTS.

J.P HUGUEUX*, J.R CHARLIER*, J.C HACHE**, Y MOSCHETTO*.

* Centre de Technologie Biomédicale INSERM, LILLE.

** Service d'Explorations Fonctionnelles de la Vision, CHU LILLE.

Résumé

Le principal problème de l'examen visuel des nourrissons réside dans le manque de coopération, de compréhension et de communication de ces enfants. Les examens objectifs tels que les potentiels évoqués visuels ne nécessitent pas de participation volontaire du patient et proposent ainsi une solution au problème d'évaluation des fonctions sensorielles du bébé.

Pour améliorer le déroulement et la fiabilité cliniques de ces examens, plusieurs approches ont été envisagées :

* La gestion du protocole d'examen par ordinateur réduit les possibilités d'erreur humaines en fournissant des conditions reproductibles et standardisées.

* Le monitoring des sources techniques de parasitage des signaux, comme le mauvais contact peau-électrode par exemple, permet le contrôle de cet aspect de l'examen et du recueil des signaux.

* Le rejet des signaux "artefacts" (clignements d'oeil, mouvements, rythme alpha, etc) améliore la qualité et la fiabilité du signal final obtenu.

* La validation statistique et l'analyse quantitative proposent une aide à l'interprétation des signaux électrophysiologiques.

Mots clés : PEV, ENFANT, VALIDATION DU SIGNAL, REJET D'ARTEFACTS.

COMPUTER AIDED VALIDATION AND ANALYSIS OF VISUAL EVOKED
POTENTIALS IN NEONATES.

Abstract

Visual evoked potentials are valuable tests for the evaluation of visual functions in neonates : they provide an interesting solution to the lack of cooperation, understanding and communication of these patients.

Several approaches have been made in order to improve the examination reliability when performed under clinical conditions.

* Putting examination parameters under computer control eliminates human operator errors by providing a standardised reproducible protocol.

* Monitoring interference sources, such as the electrodes for instance, allows control of technical conditions during the exam.

* Artefacts rejection using characteristic properties of the "normal" and artefact signals (eye blinks, eye movements, alpha rhythm, etc), improves the final signal quality by eliminating contaminated responses.

* Validation criteria and quantitative analysis bring an aid for a reliable interpretation of the electrophysiological signals.

Keywords : VEP, INFANT, SIGNAL VALIDATION, INTERFERENCE REJECTION.

Ce travail a été réalisé dans le cadre du contrat PRC INSERM N°125 045.

VALIDATION ET TRAITEMENT ASSISTES PAR ORDINATEUR DES SIGNAUX
ELECTROPHYSIOLOGIQUES RECUEILLIS EN CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
CHEZ LES TRES JEUNES ENFANTS.

J.P HUGUEUX*, J.R CHARLIER*, J.C HACHE**, Y MOSCHETTO*.

* Centre de Technologie Biomédicale INSERM, LILLE.

** Service d'Explorations Fonctionnelles de la Vision, CHU LILLE.

I INTRODUCTION

Le dépistage précoce des affections du système visuel et l'évaluation des déficiences sensorielles chez le très jeune enfant sont d'une importance considérable (VITAL-DURAND, 1983). Cependant, les tests fonctionnels de la vision des enfants en bas âge sont, de par la nature même des sujets, très difficiles à réaliser. Il faut tenir compte lors de l'élaboration de ces tests de deux principaux facteurs caractéristiques de la "tranche d'âge" à laquelle on s'adresse :

- * la faible capacité de réponse liée à la non verbalisation de l'enfant,

- * le manque de coopération du sujet résultant de ses possibilités limitées de compréhension et d'attention.

C'est pourquoi l'on s'oriente actuellement vers des méthodes dites objectives car moins dépendantes de la participation volontaire de l'enfant.

L'électrophysiologie, principalement les potentiels évoqués visuels, offre ainsi une possibilité intéressante d'évaluation du fonctionnement et de la maturité du système visuel (KARMEL et col, 1974 ; HACHE et col, 1978). Néanmoins ces méthodes restent sensibles à d'autres problèmes tels que la brièveté des périodes d'attention ou le parasitage des mesures lié aux mouvements de l'enfant. Il faut donc chercher à diminuer la durée de l'examen, à fiabiliser les méthodes pour réduire ces problèmes et faciliter ainsi l'interprétation des réponses obtenues.

II METHODOLOGIE

Les potentiels évoqués visuels expriment la variation du potentiel électrique, recueillie au niveau du scalp occipital et consécutive à une stimulation visuelle.

Des électrodes appliquées directement sur le scalp, de part et d'autre de l'inion (protubérance occipitale externe) à deux centimètres au dessus et en dehors de celui-ci, enregistrent les signaux électriques générés par le cortex. En dehors de l'activité spontanée du cerveau, le signal recueilli rend également compte des réponses de très faible niveau évoquées par les stimuli visuels. La forme d'onde de ces réponses évoquées peut être extraite du signal global à l'aide de techniques de traitement du signal, en particulier par sommations des réponses à des stimuli individuels.

Les signaux électrophysiologiques sont très souvent contaminés par des signaux parasites et des artefacts dus aux conditions techniques d'examen d'une part, et au comportement du patient d'autre part.

Aussi les signaux bruts recueillis ne reflètent-ils qu'indirectement la fonction testée. L'étude des différentes sources de perturbation permet la limitation de leurs effets et l'obtention d'un signal final correspondant plus représentatif et plus facilement interprétable.

Ces sources d'artefacts sont extrêmement nombreuses :

- + électromyogramme et autres signaux biologiques parasites,

- + mouvements du patient (problèmes au niveau de l'interface tissus-électrode),
- + interférences de sources de champs électriques et magnétiques externes (réseau, transformateur,...),
- + fluctuations des électrodes et bruits propres des amplificateurs électroniques.

Des mesures effectuées en clinique, à l'aide d'un appareil portable développé par notre équipe (CHARLIER et col, 1982), nous ont permis de recueillir des exemples de ces différents artefacts et d'en définir les caractéristiques (tableau 1).

Le signal élémentaire non perturbé (électroencéphalogramme) peut être caractérisé par une oscillation rapide, de faible amplitude (30 μ V) autour du niveau moyen.

Dans le signal "clignement d'yeux", on note généralement une partie semblable à celle qui vient d'être décrite mais également une déflexion ample et relativement longue (supérieure à 100 ms).

Dans les signaux "mouvements", contrairement aux deux cas précédents, une certaine "instabilité" du signal existe : les variations relatives d'amplitude sont beaucoup plus importantes que dans le cas normal (rapport de 3 à 1). Par ailleurs il peut aussi survenir une altération de l'amplitude globale du signal recueilli (mouvements brusques notamment).

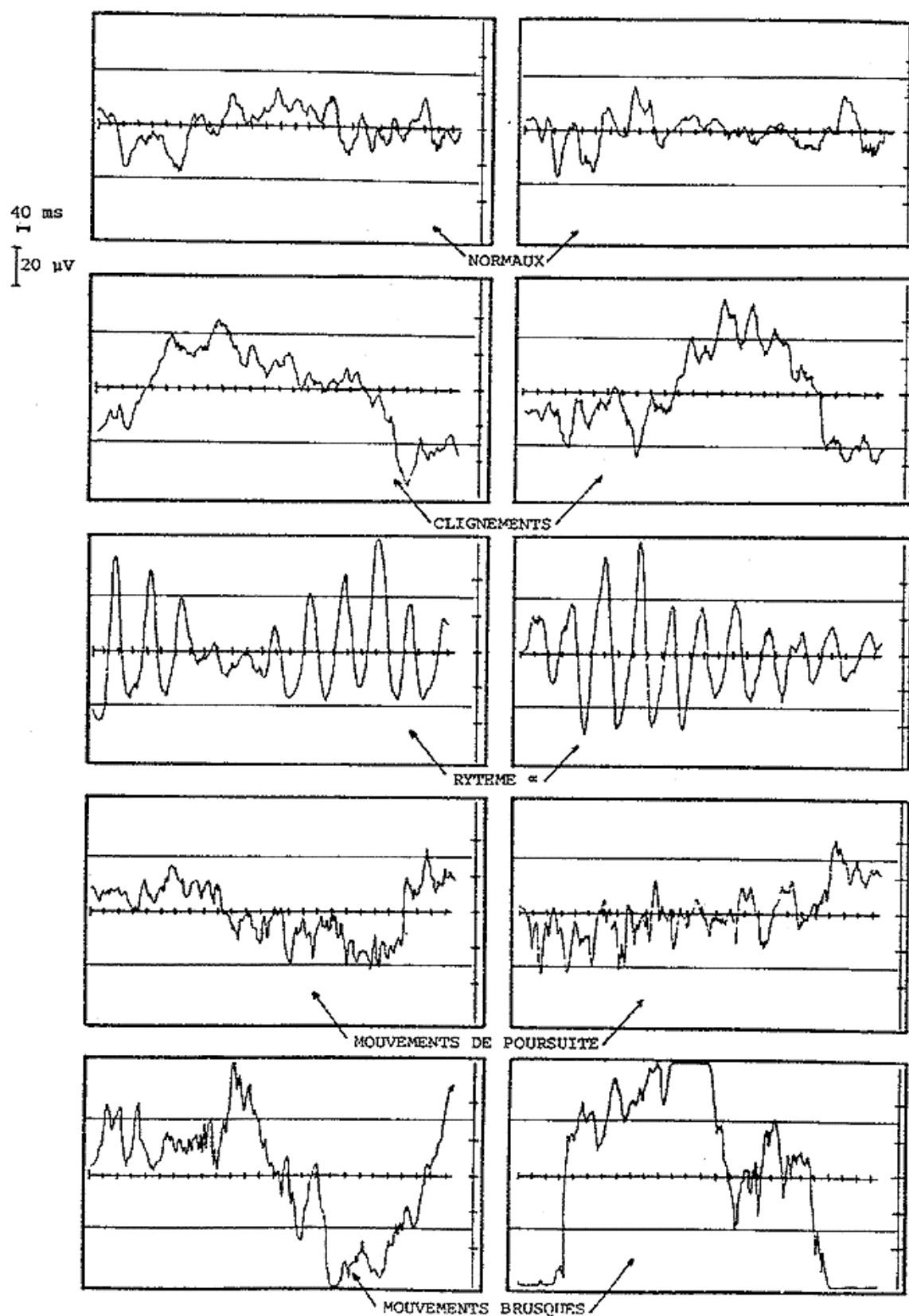
Enfin, le manque de concentration du patient favorise l'apparition dans le signal recueilli du rythme α , rythme qui se caractérise par une fréquence particulière (de l'ordre de 8 à 12 Hz) et une amplitude plus élevée (50 μ V).

Ces différentes caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.

Caractéristiques Signaux	AMPLITUDE GLOBALE μ V	DUREE DE LA PERTURBATION ms	VITESSE DE VARIATION	VARIATION RELATIVE D'AMPLITUDE μ V
NORMAUX	40 - 60	-	lente	faible (5)
CLIGNEMENTS	> 60	100	lente	faible (<10)
RYTHMES α	très variable selon l'individu > 50	s'étend sur plusieurs signaux élémentaires	fréquence particulière 8 - 12 Hz	très variable (10 - 20)
MOUVEMENTS DE POURSUITES	50	> 150	très rapide	moyenne (8 - 12)
MOUVEMENTS BRUSQUES	> 70	signal complet	rapide	importante (>15)

TABEAU 2 : CARACTERISATION DES DIFFERENTS ARTEFACTS.

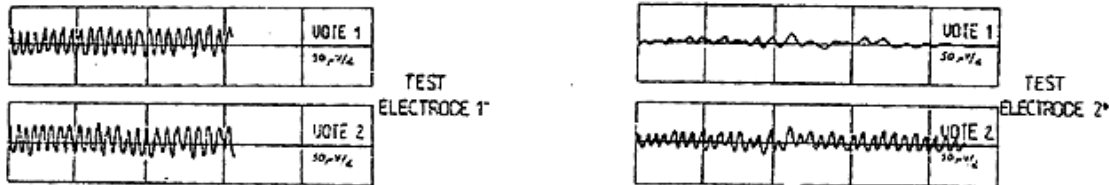
TABLEAU 1 : Modifications du signal élémentaire dues à différents artefacts.



Le signal de contrôle (signal carré de fréquence 20 Hz) est envoyé sur l'une des électrodes actives (Z_1 ou Z_2), le retour se faisant par l'électrode de référence Z_r via le patient. Par exemple, lorsque le commutateur I_1 (figure ci dessus) est fermé, le courant généré passe par les impédances Z_0 (impédance de limitation en courant), Z_1 (impédance de la première électrode active) et Z_r . Il subsiste donc, aux bornes d'entrée de l'amplificateur, la différence de potentiel existant au travers de l'impédance Z_1 .

L'utilisation des deux commutateurs I_1 et I_2 procurent deux équations pour trois inconnues : Z_1 , Z_2 et Z_r . La troisième équation indispensable à la résolution rigoureuse du système peut être obtenue en ajoutant un troisième commutateur assurant l'échange des rôles de deux impédances (Z_2 et Z_r par exemple). Ainsi est-il possible de mesurer les différentes impédances d'électrodes en évaluant l'amplitude des signaux recueillis en sortie de l'amplificateur, la forme d'onde de ces derniers devant s'apparenter à celle du signal de test (signal carré).

Le programme d'exploitation quantitative de ces tests n'est pas encore utilisé en clinique, mais le module de recueil y est opérationnel et permet une évaluation qualitative du bon contact "électrode-peau". Les deux exemples suivants illustrent ainsi l'accrochage correct de l'électrode de référence dans le premier cas, et de l'électrode active de la deuxième voie dans le second.



IV LES TESTS DE VALIDATION PASSIVE

Des algorithmes ont été développés pour réaliser la détection des différents artefacts. Les critères retenus sont relativement élémentaires en raison de la nécessité d'un traitement "temps réel". Ils reposent essentiellement sur des notions d'amplitude.

* Un critère de seuil absolu : le signal unitaire doit se situer entre deux limites. Le dépassement accidentel de ces limites ne provoque pas d'élimination directe contrairement au franchissement répétitif.

* Deux critères de seuil relatif : la différence entre deux points consécutifs du signal discrétisé est comparée à un seuil relatif. Le premier critère consiste à imposer une variation maximale admissible, un seul dépassement provoquant l'élimination du signal contaminé (cas de mouvements brusques par exemple). Le second critère vise à éliminer les signaux "poursuites" et nécessite des franchissements répétés du seuil pour le rejet du signal.

L'étude du meilleur choix des seuils de discrimination entre signaux élémentaires normaux et parasites, menée suivant ces critères (tableau 3), définit la combinaison optimale comme suit :

- 1) Seuil absolu : 30 μ V , 10 dépassements tolérés.
- 2) Variation relative maximale : 15 μ V.
- 3) Variation relative moyenne : 7,5 μ V, 15 dépassements tolérés.

SEUIL			Réponses normales rejetées %	Artefacts non détectés %	TOTAL
Var Max µV	S Abs µV	Var Moy µV			
10	25	6	21	4	25
20	35	8	1	14	15
15	27.5	7	18	5	23
19	32.5	8	2	12	14
17	30	7.5	5	9	14
15	30	8	5	9	14
15	30	7.5	5	8	13

TABLEAU 3 : CHOIX DES SEUILS DE REJET D'ARTEFACTS.

Les figures 1 et 2 illustrent les résultats obtenus grâce à cette méthode de traitement. Dans la partie haute de chaque figure est caractérisé l'examen "brut" tandis que la partie basse présente ce même examen après détection d'artefacts. La caractérisation de chaque résultat est réalisée, d'une part par la visualisation de la courbe moyenne, et d'autre part par l'étude de la dispersion de chaque point du signal moyen final au cours des N accumulations (analyse de variance).

Examinons plus en détail ces deux figures, en précisant les conditions d'examen et en analysant les résultats de la procédure de détection et de rejet d'artefacts.

FIGURE 1.

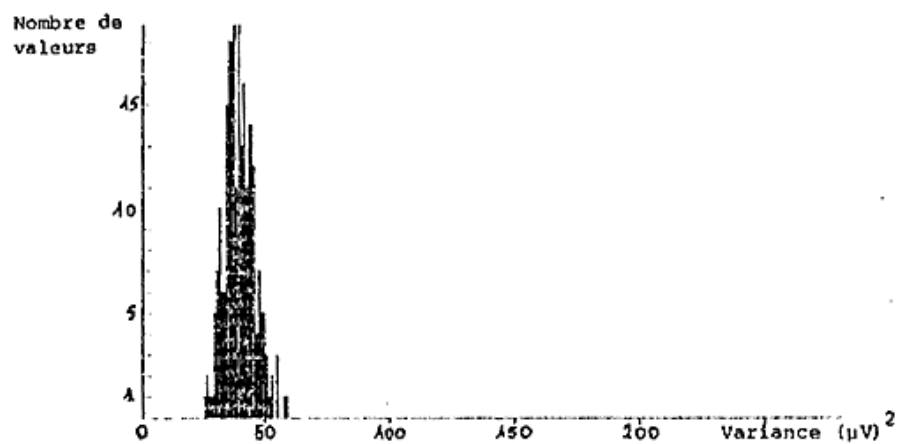
Examen : sujet normal, attentif et coopérant. 64 stimulations.

Signaux obtenus : les deux courbes, avant et après détection et rejet d'artefacts, sont identiques. L'examen s'est déroulé dans les meilleures conditions : la distribution des variances est étroite et la valeur moyenne est relativement faible (de l'ordre de $40(\mu V)^2$).

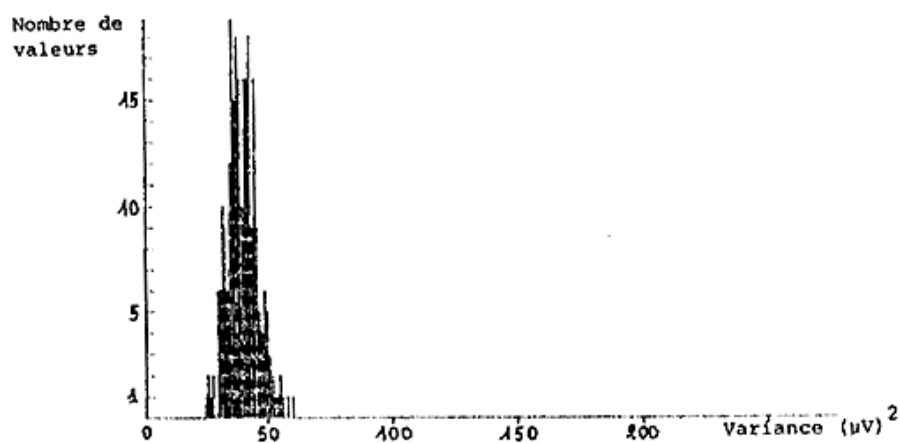
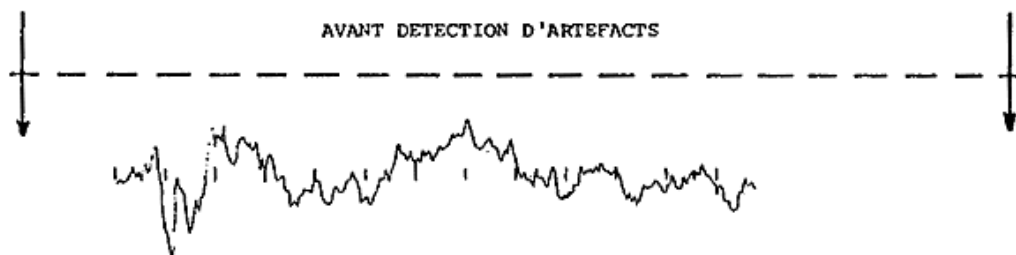
FIGURE 2.

Examen : 64 stimulations. Nous avons demandé au sujet de cligner des yeux pendant 20 stimulations, ceci à partir de la 33^{ème}. Le reste de l'examen s'est déroulé normalement.

Signaux obtenus : les deux courbes sont semblables : 1) les clignements induisent les perturbations les moins impor-



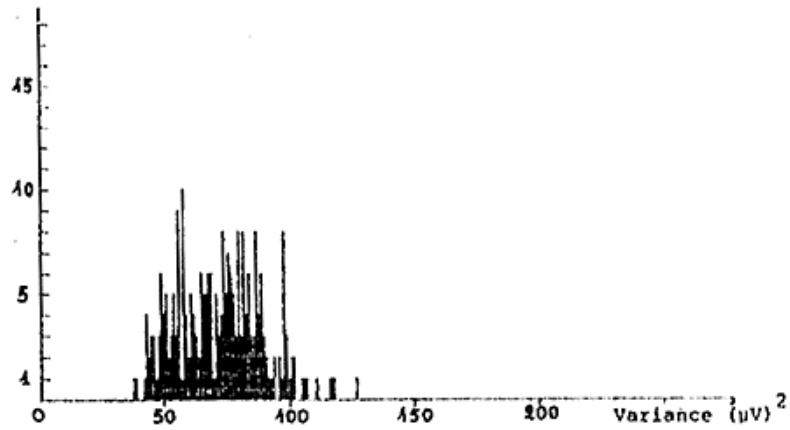
AVANT DETECTION D'ARTEFACTS



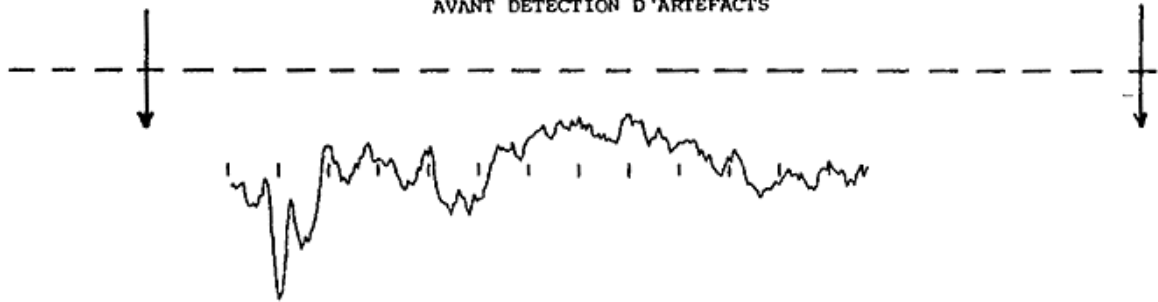
APRES DETECTION D'ARTEFACTS



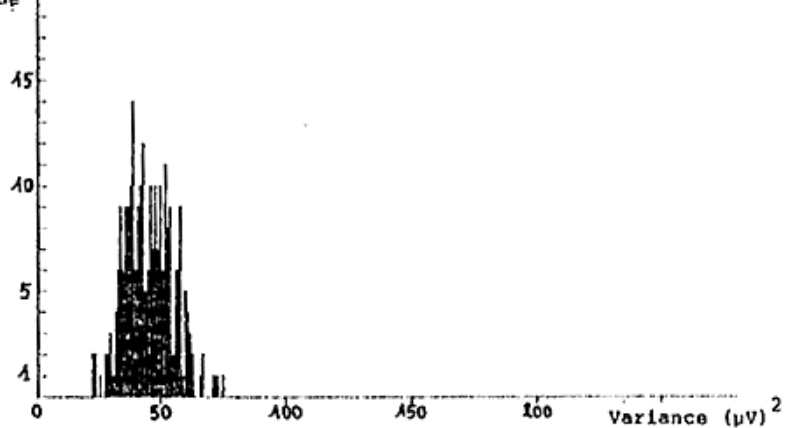
Nombre de
valeurs



AVANT DETECTION D'ARTEFACTS



Nombre de
valeurs



APRES DETECTION D'ARTEFACTS

tantes en amplitude (tableau 1) ; 2) la courbe après rejet d'artefacts ne met en jeu que 52 signaux élémentaires au lieu de 64, le rapport "signal/bruit" des deux courbes n'est donc pas identique (du strict point de vue théorique).

Efficacité du traitement : sur les 12 signaux rejetés, 10 correspondent à la plage volontairement contaminée (33-52). La répartition des variances est beaucoup plus étroite après le traitement, la réduction de la moyenne des variances est de l'ordre de 40%.

V VALIDATION STATISTIQUE

Parmi toutes les méthodes d'extraction de la réponse évoquée à partir des signaux recueillis sur les électrodes, le processus de sommation semble le mieux correspondre aux besoins de la clinique quotidienne.

De nombreuses autres méthodes ont été proposées : filtre adaptatif de WOODY (WOODY, 1967 ; STEEGER, 1980, 1983), filtrages à posteriori de WIENER (WALTER, 1969 ; DOYLE, 1975), histogramme de polarité (KOBAYASHI et col, 1981), etc... Ces différentes méthodes s'avèrent toutefois critiquables en raison de leur inefficacité en clinique courante, liée à leur complexité de mise en oeuvre et de compréhension par le personnel utilisateur.

La validation du signal recueilli constitue un point extrêmement important de l'examen avant son interprétation : en effet, elle doit permettre à la fois d'évaluer la qualité des conditions de recueil et de détecter la présence ou l'absence du potentiel évoqué dans le signal final.

Ces deux caractéristiques de l'examen présentent un caractère commun : celui d'influencer la variabilité de la réponse élémentaire. La méthode de validation développée ici propose une estimation de cette variabilité par le calcul d'un intervalle de confiance autour du signal final (GRALL, 1977).

* Principe : L'estimation d'une moyenne M sur un échantillon de N observations permet d'assigner à la moyenne réelle inconnue un intervalle de confiance (SCHWARTZ, 1969). Cet intervalle à 5% est donné par la formule suivante : $IC = M \pm (1.96 * ET) / \sqrt{N}$ où ET représente l'écart-type estimé sur l'échantillon $(ET = (\frac{1}{N} * (\sum_{i=1}^N x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}))^{1/2})$.

* Conséquences pratiques : une quelconque instabilité dans les réponses du patient va provoquer une plus grande dispersion des données recueillies pour un retard (par rapport à la stimulation) fixé. L'écart-type pour ce retard sera par conséquent plus important de même que l'intervalle de confiance. Ainsi, la largeur de ce dernier est représentatif du bon déroulement de l'examen et son évolution en fonction de la taille des différents pics du signal final renseigne sur la présence ou l'absence du potentiel évoqué.

L'examen terminé, la visualisation immédiate de ces deux courbes "intervalle de confiance" autour du signal obtenu, permet donc à l'opérateur de réaliser lui-même la validation du signal. Par ailleurs il est possible d'utiliser des critères relativement simples de validation automatique de signal.

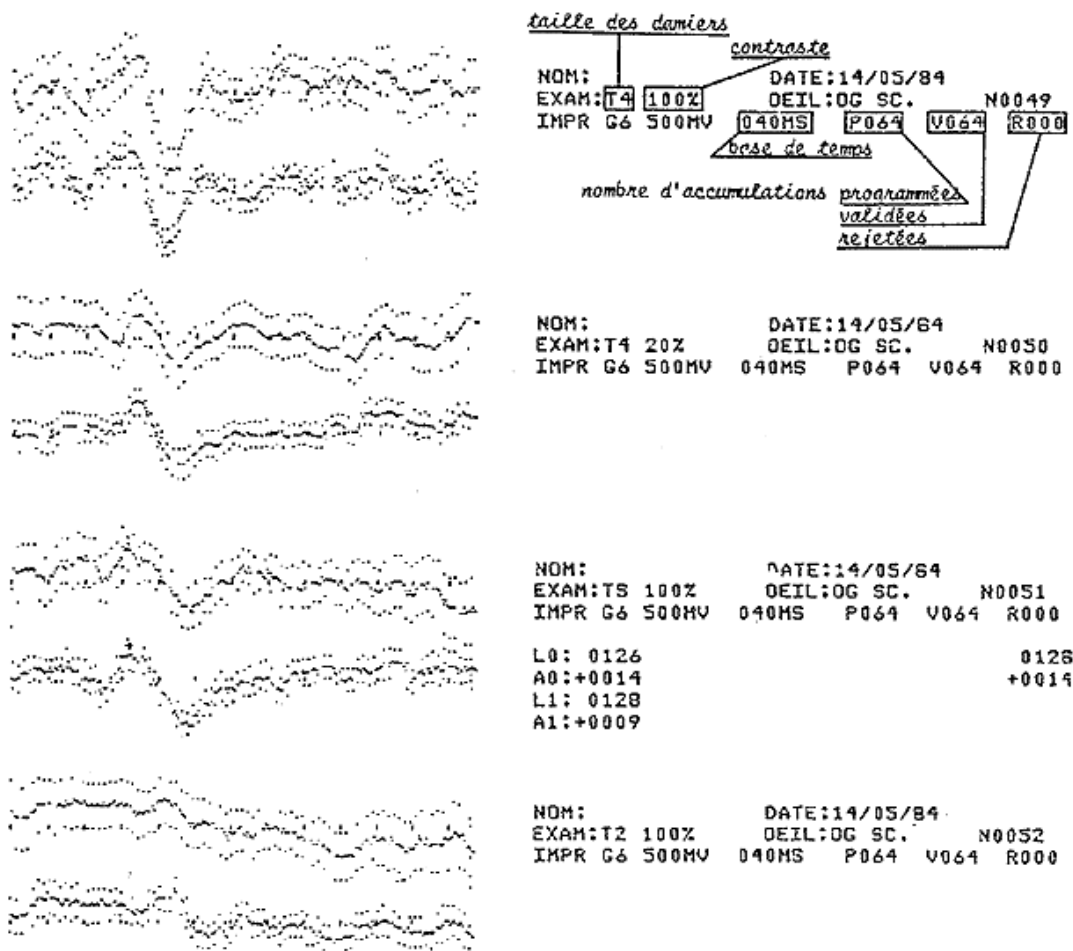


TABLEAU 4

L'intervalle de confiance qui peut être accordé à la courbe résultante est ici visualisé un point sur trois. Les trois premiers résultats laissent apparaître une réponse évoquée, tandis que la dernière courbe ne contient manifestement pas de potentiel évoqué.

Le tableau 4 présente différents résultats obtenus en clinique. Quatre examens y figurent pour des stimulations différentes (tailles de damiers et contrastes).

L'analyse automatique des signaux obtenus comprend 4 phases :

- * Lissage de la courbe obtenue en fin d'examen.
- * Détection des extrema locaux.
- * Signification statistique de ces extrema.
- * Caractérisation en amplitude et latence des pics significatifs.

Le lissage de la courbe finale est réalisé suivant la méthode des moindres carrés (SAVITZKY et col, 1964). Un ensemble de $2m+1$ valeurs consécutives est utilisé pour déterminer le meilleur polynôme de degré n ($n < 2m+1$) qui relie au mieux ces points. Le critère d'optimisation est la minimisation, pour la totalité des $2m+1$ valeurs concernées, du carré des différences observées entre les points réels et les points calculés.

Compte tenu de la forme d'onde du potentiel évoqué et du nombre volontairement limité de points sur lesquels se fait l'approximation, les polynômes modélisants sont de degré 2 ou 3. Dans ces conditions, la fenêtre minimale permettant à la fois le repérage correct des extrema locaux et la moindre perte d'amplitude de ceux-ci, s'est avérée être 11 points. Chaque point du signal lissé est ainsi évalué en fonction des 5 points précédents et des 5 points suivants.

La détection des extrema locaux se décompose en deux étapes. La première consiste à déterminer les instants où la dérivée du signal s'annule. La seconde a pour but d'éviter les détections trop "sensibles", par l'examen de l'évolution locale de la courbe autour de l'extremum éventuel. La validation se produit si la dérivée conserve un signe constant pendant 16 ms (5 points) de chaque côté de l'extremum. Le choix de la fenêtre d'étude autour d'un pic détecté est évidemment fonction de la puissance du lissage, et le nombre choisi ici (5 points) réalise les meilleures performances compte tenu du filtrage.

Les extrema locaux étant identifiés, il reste à différencier de façon significative deux niveaux et plus précisément, puisque la méthode d'extraction du signal final est la sommation, deux moyennes : l'une correspondant au pic étudié, l'autre caractérisant le bruit de fond subsistant.

Disposant déjà d'éléments statistiques concernant les points représentatifs du signal, (l'écart-type estimé et donc la variance estimée peuvent être facilement obtenus à partir de l'intervalle de confiance : $ET^2 = (N/4) \cdot IC^2$) nous nous sommes orientés vers une solution statistique : comparer deux moyennes observées sur N signaux, M_1 et M_2 , disposant des estimations s_1^2 et s_2^2 des variances σ_1^2 et σ_2^2 .

Les méthodes statistiques possibles pour traiter ce problème dépendent du nombre N d'échantillons entrant dans le calcul des moyennes (SCHEWARTZ, 1969).

Pour $N > 30$, en supposant les distributions gaussiennes, nous pouvons utiliser un test basé sur l'écart-réduit.

$$\text{* calcul de l'écart-réduit } \varepsilon : \varepsilon = \frac{M_1 - M_2}{((s_1^2 + s_2^2)/N)^{1/2}}$$

* comparaison de cet écart-réduit à un nombre fixant le risque d'erreur accepté.

$|\varepsilon| < 1,96$ pas de différence significative à 5%.

$|\varepsilon| > 1,96$ différence significative : le risque correspondant à α , lu dans la table de l'écart-réduit, fixe le degré de signification.

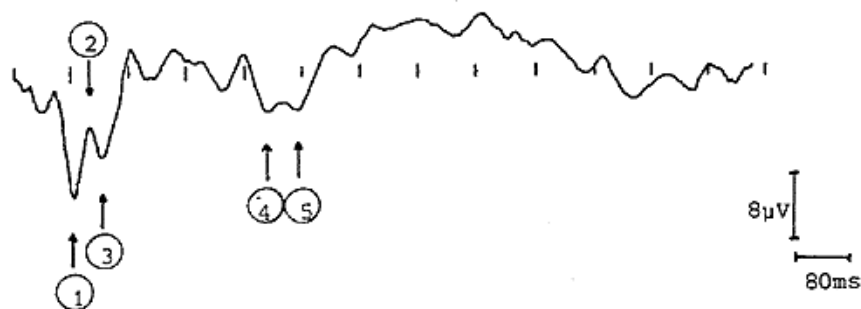
Seuls les pics émergeant suffisamment du bruit de fond (probabilité supérieure à 80%) sont conservés.

VI CONCLUSION

Le travail d'optimisation et de fiabilisation d'examen électrophysiologiques de la vision s'intègre à un projet plus global d'évaluation de la maturation visuelle des très jeunes enfants.

Cette maturation ne peut être pleinement étudiée que par l'emploi des méthodes d'explorations objectives qui, en dehors de toute coopération volontaire du patient, permettent l'évaluation intrinsèque de l'état de fonctionnement du système testé.

L'utilisation pratique de ces méthodes montre en outre que les conditions d'examen jouent un rôle prépondérant dans l'obtention rapide de réponses fiables.



- ① Pic négatif détecté avec une probabilité d'erreur inférieure à 1%
Amplitude : $-14.6 \mu V$ Latence : 84 ms
- ② Pic négatif détecté avec une probabilité d'erreur comprise entre 10% et 15%
Amplitude : $-4.3 \mu V$ Latence : 104 ms
- ③ Pic négatif détecté avec une probabilité d'erreur comprise entre 1% et 1%
Amplitude : $-7.9 \mu V$ Latence : 124 ms
- ④ Pic négatif détecté avec une probabilité d'erreur comprise entre 10% et 15%
Amplitude : $-4.1 \mu V$ Latence : 348 ms
- ⑤ Pic négatif détecté avec une probabilité d'erreur comprise entre 15% et 20%
Amplitude : $-4.2 \mu V$ Latence : 388 ms

Leur interprétation, essentiellement qualitative, s'avère bien souvent trop subjective pour permettre une caractérisation fiable des réponses saines ou pathologiques.

Le travail présenté ici propose des éléments de réponses à ces différents problèmes en exploitant les possibilités d'amélioration de tous les stades de l'examen :

- * assurer le contrôle de l'environnement technique,
- * éliminer les réponses non représentatives de la fonction testée,
- * valider le signal final obtenu,
- * offrir des possibilités nouvelles d'interprétation et de caractérisation des réponses.

Les premiers résultats obtenus sont encourageants. Le matériel élaboré pour répondre à ces critères est bien perçu en clinique. L'aspect interactif des programmes de gestion des examens et leur simplicité de mise en oeuvre ont permis une utilisation effective rapide des appareils. Les possibilités d'amélioration ou d'aide à l'analyse sont généralement bien comprises et adaptées au besoin des médecins puisque ces derniers y ont recours de façon quasi-systématique.

Par ailleurs les logiciels de traitement des signaux recueillis atteignent effectivement le but recherché : faciliter globalement l'interprétation des résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CATHIGNOL D, FOURCADE C, DESCOTES J, "Problèmes posés par l'utilisation d'électrodes", L'impédance électrique : recherche et applications cliniques, Ed. INSERM, PARIS 1973.
2. CHARLIER J.R, NGUYEN D.D, MOSCHETTO Y, "Conception des systèmes

d'amplification de signaux électrophysiologiques. Détermination des paramètres des étages d'entrée", Symposium franco-soviétique de G.B.M., Paris, Septembre 1981.

3. CHARLIER J.R, MARAIS B, NGUYEN D.D, HACHE J.C, MOSCHETTO Y, "Appareil portable d'examen clinique des potentiels évoqués visuels à base de micro-ordinateur", AIRIES Toulouse, Mars 1982.
4. DOYLE D.J, "Some comments on the use of Wiener filtering for the estimation of evoked potentials", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, Vol 38, 533-534, 1975.
5. GRALL Y, "Les potentiels évoqués du cortex visuel", *J. Psychologie normale et pathologique*, 1, 39-52, 1977.
6. HACHE J.C, WOILLET M, CHARLIER J.R, "Le potentiel évoqué dans l'amblyopie organique et fonctionnelle. Intérêt de la stimulation par pattern", *Soc. Sc. de Correction Oculaire*, 31-35, 1978.
7. KARMEL B.Z, HOFFMANN R.F, FEGY M.J, "Processing of contour information by human infants evidenced by pattern dependent evoked potentials", *Child Development*, 45 : 39-48, 1974.
8. KOBAYASHI H, YAGUSHI K, "A statistical method of component identification of average evoked potentials", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, Vol. 51, 213-214, 1981.
9. SAVITZKY A, GOLAY J.E, "Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures", Vol. 36, n° 8, 1627-1639, Juillet 1964.
10. SCHWARTZ D, "Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes", Flammarion Paris, 1969.
11. STEEGER G.H, "Some improvements in the measurement of neuroelectric signals with variable latency", *Signal Processing : Theory and Application*, 117-122, 1980.
12. STEEGER G.H, "A new reliability test for the correlation analysis of cortical evoked responses using a 'Maximum-likelihood Detector'", *Scandinavian Audiology*, suppl. 11, 1980.
13. STEEGER G.H, HERRMANN O., SPRENG M., "Some improvements in the measurement of variable latency acoustically evoked potentials in human EEG", *IEEE Trans. Bio. Eng.*, Vol BME-30, N°5, May 1983.
14. VITAL-DURAND F, "Données nouvelles sur le système visuel - 1ère partie Traitement central de l'information visuelle", *J. Fr. Ophtalmol.*, Vol. 6, n° 3, 311-318, 1983.
15. WALTER D.O, "A posteriori 'Wiener filtering' of average evoked responses", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, suppl. 27, 61-70, 1969.
16. WOODY C.W, "Characterisation of an adaptive filter for the analysis of variable latency neuroelectric signals", *Med. and Biol. Engng.*, Vol. 5, 539-553, 1967.