

电 子 科 技 大 学

UNIVERSITY OF ELECTRONIC SCIENCE AND TECHNOLOGY OF CHINA

博士学位论文

DOCTORAL DISSERTATION



论文题目 下一代定量脑电技术中的参考与谱分析问题

学科专业 生物医学工程

学 号 201611090124

作者姓名 胡世昂

指导老师 Pedro A. Valdes-Sosa 教授

分类号 _____ 密级 _____

UDC 注 1 _____

学 位 论 文

下一代定量脑电技术中的参考与谱分析问题

(题名和副题名)

胡世昂

(作者姓名)

指导老师 _____ Pedro A. Valdes-Sosa 教授

电子科技大学 成都

(姓名、职称、单位名称)

申请学位级别 博士 学科专业 生物医学工程

提交论文日期 _____ 论文答辩日期 _____

学位授予单位和日期 电子科技大学 年 月

答辩委员会主席 _____

评阅人 _____

注 1: 注明《国际十进分类法 UDC》的类号。

Reference and Spectra analysis problems in the next generation of quantitative EEG

**A Doctoral Dissertation Submitted to
University of Electronic Science and Technology of China**

Discipline: Biomedical Engineering

Author: Shiang Hu

Supervisor: Dr. Pedro A. Valdes-Sosa

School: School of Life Science and Technology

摘 要

为了适应日益增长的宽带信号和非线性系统的工程应用，用于分析瞬态电磁散射问题的时域积分方程方法研究日趋活跃。本文以时域积分方程时间步进算法及其快速算法为研究课题，重点研究了时间步进算法的数值实现技术、后时稳定性问题以及两层平面波算法加速计算等，主要研究内容分为四部分。

.....

关键词： 定量脑电，无穷远参考，谱分析，脑连接，协方差统计

ABSTRACT

With the widespread engineering applications ranging from broadband signals and non-linear systems, time-domain integral equations (TDIE) methods for analyzing transient electromagnetic scattering problems are becoming widely used nowadays. TDIE-based marching-on-in-time (MOT) scheme and its fast algorithm are researched in this dissertation, including the numerical techniques of MOT scheme, late-time stability of MOT scheme, and two-level PWTD-enhanced MOT scheme. The contents are divided into four parts shown as follows.

Keywords: time-domain electromagnetic scattering, time-domain integral equation (TDIE), marching-on in-time (MOT) scheme, late-time instability, plane wave time-domain (PWTD) algorithm

目 录

第一章 绪 论	1
1.1 基于电磁学的神经成像	1
1.1.1 脑电图	1
1.1.2 脑磁图	1
1.1.3 核磁共振成像	1
1.1.4 模态之间的联系	1
1.2 定量脑电图	1
1.2.1 研究现状	1
1.2.2 存在的问题	1
1.3 本文的主要贡献与创新	1
1.4 本论文的结构安排	1
第二章 定量脑电中电势影响因素：参考模态与电极配置	2
2.1 引言	2
2.2 仿真方法	3
2.3 结果	3
2.4 本章小结	3
第三章 基于贝叶斯的无穷远参考下脑电电势的统一估计量：正则化的参考电极标准化技术	5
3.1 引言	5
3.2 结果	6
3.3 本章小结	6
第四章 单极参考的统计学：推导及其属性	7
4.1 引言	7
4.2 结果	7
4.3 本章小结	7
第五章 定量脑电谱分析：基于 EM 算法的神经震荡提取	8
5.1 引言	8
5.2 结果	8
5.3 本章小结	8

第六章 多国家脑电模研究	9
6.1 引言	9
6.2 结果	9
6.3 本章小结	9
第七章 大尺度脑电研究的谱异质同构质量指标	10
7.1 引言	10
7.2 结果	10
7.3 本章小结	10
第八章 阿尔兹海模病的脑电研究与基因协同关系	11
8.1 引言	11
8.2 结果	11
8.3 本章小结	11
第九章 全文总结与展望	12
9.1 全文总结	12
9.2 后续工作展望	12
致 谢	13
参考文献	14
攻读博士学位期间取得的成果	16

第一章 绪 论

1.1 基于电磁学的神经成像

1.1.1 脑电图

1.1.2 脑磁图

1.1.3 核磁共振成像

1.1.4 模态之间的联系

1.2 定量脑电图

1.2.1 研究现状

1.2.2 存在的问题

1.3 本文的主要贡献与创新

本论文以定量脑电技术中的无穷远参考、贝叶斯估计、回归、协方差的结构以及黎曼统计和阿尔兹海默病为重点研究内容，主要创新点与贡献如下：

1.4 本论文的结构安排

本文的章节结构安排如下：第二章以参考电极和电极配置为重点讲述定量脑中电势的影响因素。第三章主要描述了脑电无穷远参考的统一的贝叶斯统计学架构。第四章描述了单点参考的统计学推导和属性以及综合讨论在实际应用中注意事项。

第二章 定量脑电中电势影响因素：参考模态与电极配置

2.1 引言

自从 1929 年人类脑电的发现，头表脑电因为其敏感性、无创性、高时间分辨率等优点已成为大脑研究不可或缺的工具。认知科学家、临床医生、工程师们正在使用脑电分别讲述在认知心理学，神经病精神疾病学以及虚拟现实脑机接口等领域成功应用脑电的故事。脑电的成功应用通常依赖于信号处理方法，包括对时域信号的时频分析 [1]，头皮表面的地形图分析 [2]，以及大脑源空间的层析成像分析 [3]。这些分析要求对源模型 [4]、头模型、容积传导模型的准确估计或模拟，但最重要的是更加接近准确的脑电电势记录。

为了获得准确的头表记录，我们不仅需要控制各种各样的环境噪声也需要减少非中立零参考的失真效应。原则上，脑电电势是活跃电极与参考电极之间的电势差 [5]。在过去的几十年间，人们一直在追求一种接近的零参考电极，以至于活跃电极能够局部记录到时变电势。然而，在身体表面找到一种不活动或者中立的位点是不可能的。参考的选择还没有得到较好地解决，形成了不一致的用法和无休止的讨论，这就是所谓的“参考电极问题”。目前，多种多样的参考模态已经提出，包括在线记录参考（常用的各种单点参考），和几种离线重参考如连接耳参考（LM）[6]，平均参考（AR）[7]，和参考电极标准化技术（REST）[8]。以前的研究表明参考的选择对脑电波形和功率谱 [9,10] 有重大影响，然后参考的效果受到各种因素特别是电极数目的影响 [11–13]。

在当前的实际应用中，电极数目参差不齐变动范围很大：如临床中常用 10 导联或者 16 导联，认知神经科学研究中常采用 64-256 导联的高密度阵列，甚至在一些研究中用到多于 300 导联的超高维阵列 [14,15]。然而，以前对于电极导联数对于重参考效果的研究局限于 21-256 导联。现在，我们绝有必要进行覆盖从 10 导联到 300 导联以上的对电极数目进行综合的评价研究。此外，随着电极数目增多，这些电极是怎样分布在头表的呢？典型地具有 21 电极数目的国际 10-20 标准放置系统是标准化电极分布的第一份建议 [16]。然后，10-10 和 10-5 系统是 10-20 系统的衍生，只是采用了更多的电极并加以命名以满足先进的源成像技术的需要 [17,18]。也就是说，这些系统在原来 10-20 系统的电极基础上按照相对头表面基于的位置准则定义了更多的电极位置。在本研究中，这一系列系统被成为“10-x”系统。相反，另外一种电极分布有 Electrical Geodesics, Inc. (USA) 提出，致力于进行高密度脑电神经成像 [19] 思路是按照测地传感网络（GSN）放置更多的

电极，好似是在球面上剖分多边形并指定多边形的中心作为电极位置 [20]。这里，这种电极分布系统被成为“GSN”分布。这两种电极分布的主要差别在于电极是否也覆盖到面颊和颈部。在不同的电极分布下，重参考技术矫正电位失真的效果是怎样呢？这个问题过去一直被不自觉地忽视。

本章中我们同时研究了参考模态和电极配置（包括电极导联数目和电极分布）两个主要因素。最初，我们用各种电极配置通过正演计算仿真生成具有无穷远参考的标准脑电电位。接下来，标准的无穷远参考下的脑电电位被变换为单点参考记录以及三种典型的重参考（LM，AR 和 REST）。随后，无穷远参考下的正演出的电位与其他参考下的相对误差计算出来，显然，这种误差取决于电极数目和电极分布等因素。

2.2 仿真方法

仿真和分析流程如 2-1。简单地说，我们首先构造了 2 个三层头模型，分别是同心球和真实头形状。偶极子源假设分布在皮层表面以及大脑三维容积栅格中。然后，一定量的电极按照“10-x”或者“GSN”分布匹配偶何在在大脑头皮表面。再者，通过正演公式基于无穷远参考的标准电位被仿真得出并进一步转换为 5 种单点参考记录（如左耳（LE）/Fz/Cz/Pz/Oz）和 3 种重参考技术（LM/AR/REST）。最后，最后的参考模态和电极配置就是具有离标准电位最小相对电位偏差的一个。

2.3 结果

2.4 本章小结

本章中，我们全面研究了参考模态和电极配置如何影响脑电电势的准确性。我们发现无穷远参考和平均参考是两种有效的重参考方法，领先于单极参考或者连接耳参考。从电极数量、头表区域、电极分布、偶极子源的位置与方向以及电极噪声和容积传导头模型角度进行比较研究，我们发现无穷远参考比平均参考更加鲁棒地矫正失真的电势，同时发现平均参考的性能与电极数量并无关系但是受到电极分布覆盖基于偶极子源方向的影响。因此在将来的脑电研究中，我们推荐广泛尝试无穷远参考，当使用平均参考时应注意是否电极具有宽泛的覆盖头表。

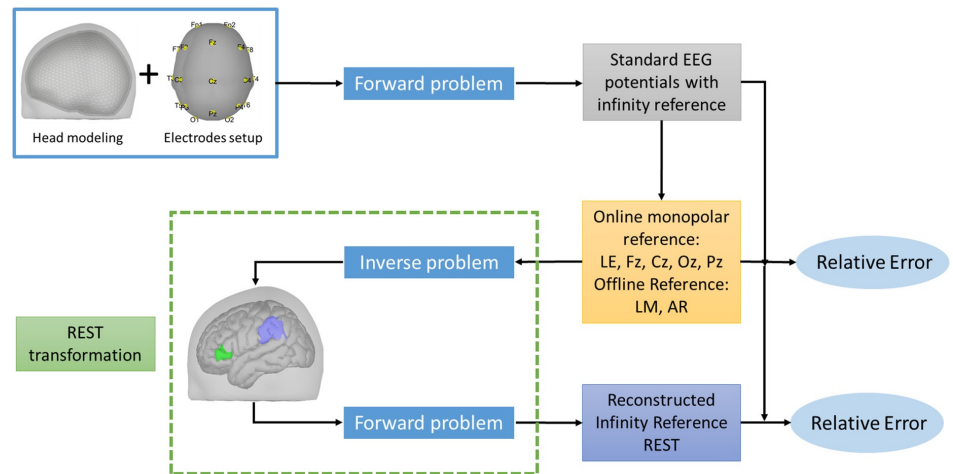
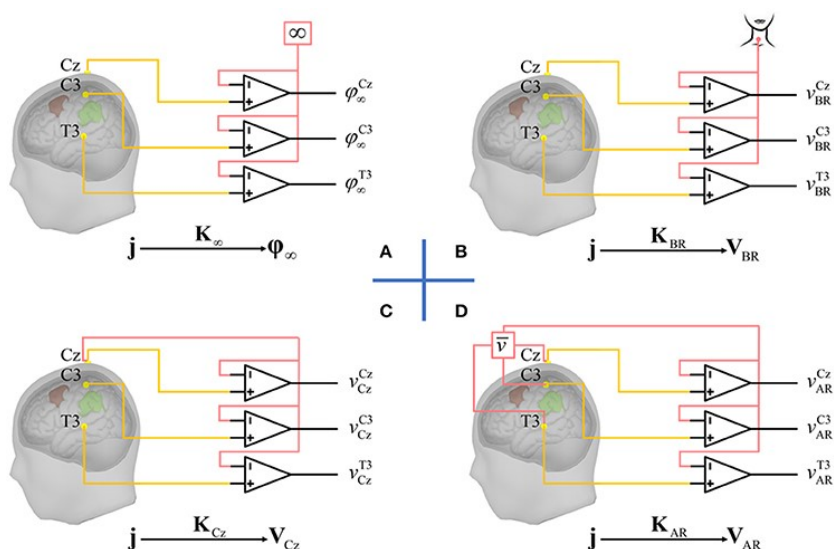


图 2-1 标准脑电电位生成，参考转换，相对误差定义的流程图。给定头模型和电极配置，无穷远参考电位正演生成作为基标准，标准电位再被转换为不同参考的其他记录。最后，转换参考下的电位与基准电位的相对误差关于参考模态、电极配置和一些其他因素交叉比较。

第三章 基于贝叶斯的无穷远参考下脑电电势的统一估计量：正则化的参考电极标准化技术

3.1 引言

90 年来，人类脑电图对于研究认知和临床神经科学来说已经成为不可或缺的工具。超高的时间分辨率、成本较低和无创性使其成为研究大脑的有力转化工具之一。然而，两个主要缺陷：容积传导效应造成的空间混叠模糊和总是基于一种参考点 [21] 的电势测量的固有不确定性，减少了其探究定位脑活动的能力。空间模糊正在被先进的溯源成像技术所解决，不是本章节的重点。我们重点研究令人烦恼但不完全解决的“脑电参考电极问题上”。为了精确定义这一问题，我们注意到这是由于脑电记录的固有本质是两个位点上的电势差。如图一所示



3.2 结果

3.3 本章小结

我们研究发现脑电参考问题可以统一为逆问题的一种，其可以通过贝叶斯技术解决。据我们所知，这是对脑电参考问题的一种创新方案，这允许我们：采用正则化方法估计无穷远参考下的电势，证明了无穷远参考和平均参考是统一贝叶斯估计量的特例只是二者区别于脑电电势的空间协方差先验，同时引入去噪进入参考估计程序中，采用了模型选择准则来选择最优的参考估计量。模型选择的结果归纳为：正则化的参考（无穷远或者平均）优于传统的无穷远或平均参考，其中正则化的无穷远参考无论在仿真研究还是真实数据验证上都体现了最优的性能；容积传导模型的选择是基于被试个体的传递矩阵或者被试群体平均的传递矩阵。在本章中，我们采用贝叶斯最大后验估计，发现无穷远参考和平均参考属于统一的统计学架构，其区别在于先验的不同，采用基于容积传导的头表电极协方差先验和无噪声理想情况下得到的是无穷远参考，采用独立同分布的头表电极协方差在无噪声情况下得到的是平均参考，有噪声的情况下均视为正则化的参考电极标准化技术。这种技术称为 **rREST**，作为无穷远参考的脑电电势的改进的估计量，有希望在临床实践中得以推广使用。

第四章 单极参考的统计学：推导及其属性

4.1 引言

4.2 结果

4.3 本章小结

第五章 定量脑电谱分析：基于 EM 算法的神经震荡提取

5.1 引言

5.2 结果

5.3 本章小结

第六章 多国家脑电模研究

6.1 引言

6.2 结果

6.3 本章小结

第七章 大尺度脑电研究的谱异质同构质量指标

7.1 引言

7.2 结果

7.3 本章小结

第八章 阿尔兹海默病的脑电研究与基因协同关系

8.1 引言

8.2 结果

8.3 本章小结

第九章 全文总结与展望

9.1 全文总结

本文以时域积分方程方法为研究背景，主要对求解时域积分方程的时间步进算法以及两层平面波快速算法进行了研究。

9.2 后续工作展望

时域积分方程方法的研究近几年发展迅速，在本文研究工作的基础上，仍有以下方向值得进一步研究：

致 谢

在攻读博士学位期间，首先衷心感谢我的导师 **Pedro A. Valdes-Sosa** 教授，他在国际神经电磁学领域负有盛名，学识渊博，治学严谨，精益求精，对科研的孜孜不倦的热情感染了我，其不拘一格别有建树的思维影响了我；也衷心感谢中国古巴神经科技实验室副主任 **Maria** 教授，她温和细腻，也时而严厉，实验室任鹏副教授、董烨芸行政助理在学习和生活上的照顾。同时也感谢实验室博士后 **Esin**、王庆、博士生李敏、**Deriel**，硕士生韩振峰、袁齐、郭艳博、王颖等同学的同窗陪伴和帮助，还有很多同学不能一一列出。最后特别感谢我的父母和妻子，他们永远是我坚强的后盾。

参考文献

- [1] T. König, F. Marti-Lopez, P. Valdes-Sosa. Topographic time-frequency decomposition of the eeg[J]. *NeuroImage*, 2001, 14(2): 383-390
- [2] D. Lehmann. Multichannel topography of human alpha eeg fields[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1971, 31(5): 439-449
- [3] R. D. Pascual-Marqui. Review of methods for solving the eeg inverse problem[J]. *International journal of bioelectromagnetism*, 1999, 1(1): 75-86
- [4] M. Scherg. Fundamentals of dipole source potential analysis[J]. *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Advances in audiology*, 1990, 6: 40-69
- [5] P. L. Nunez, R. Srinivasan, A. F. Westdorp, et al. Eeg coherency: I: statistics, reference electrode, volume conduction, laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1997, 103(5): 499-515
- [6] T. M. Garneski, H. F. Steelman. Equalizing ear reference resistance in monopolar recording to eliminate artifactual temporal lobe asymmetry[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1958, 10(4): 736-738
- [7] F. F. Offner. The eeg as potential mapping: the value of the average monopolar reference.[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1950, 2(2): 213
- [8] D. Yao. A method to standardize a reference of scalp eeg recordings to a point at infinity[J]. *Physiological measurement*, 2001, 22(4): 693
- [9] J. Rellecke, W. Sommer, A. Schacht. Emotion effects on the n170: a question of reference?[J]. *Brain topography*, 2013, 26(1): 62-71
- [10] F. Chella, A. D'Andrea, A. Basti, et al. Non-linear analysis of scalp eeg by using bispectra: the effect of the reference choice[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2017, 11: 262
- [11] Q. Liu, J. H. Balsters, M. Baechinger, et al. Estimating a neutral reference for electroencephalographic recordings: the importance of using a high-density montage and a realistic head model[J]. *Journal of neural engineering*, 2015, 12(5): 056012
- [12] F. Chella, V. Pizzella, F. Zappasodi, et al. Impact of the reference choice on scalp eeg connectivity estimation[J]. *Journal of neural engineering*, 2016, 13(3): 036016
- [13] X. Lei, K. Liao. Understanding the influences of eeg reference: a large-scale brain network perspective[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2017, 11: 205

- [14] V. Jurcak, D. Tsuzuki, I. Dan. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems[J]. Neuroimage, 2007, 34(4): 1600-1611
- [15] R. Oostenveld, P. Praamstra. The five percent electrode system for high-resolution eeg and erp measurements[J]. Clinical neurophysiology, 2001, 112(4): 713-719
- [16] J. H. H. The ten twenty electrode system of the international federation[J]. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1958, 10(): 370
- [17] M. NUWER. Ifcn standards for digital recording of clinical eeg : the international federation of clinical neurophysiology[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999, 52(): 11-14
- [18] G. Chatrian, E. Lettich, P. Nelson. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked eeg activities[J]. American Journal of EEG technology, 1985, 25(2): 83-92
- [19] M. C. M, L. G. Getting in focus: epileptic source imaging using high-density eeg[J]. Electr. Geod. Inc., 2004, 8(): 1
- [20] D. M. Tucker. Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net[J]. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1993, 87(3): 154-163
- [21] M. Teplan, et al. Fundamentals of eeg measurement[J]. Measurement science review, 2002, 2(2): 1-11

攻读博士学位期间取得的成果

- [1] S. Hu, Y. Lai, P. A. Valdes-Sosa, et al. How do reference montage and electrodes setup affect the measured scalp eeg potentials?[J]. Journal of neural engineering, 2018, 15(2): 026013
- [2] P. Ren, S. Hu, Z. Han, et al. Movement symmetry assessment by bilateral motion data fusion[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2018, 66(1): 225-236
- [3] S. Hu, D. Yao, M. L. Bringas-Vega, et al. The statistics of eeg unipolar references: derivations and properties[J]. Brain topography, 2019, 32(4): 696-703
- [4] D. Yao*, Y. Qin*, S. Hu*, et al. Which reference should we use for eeg and erp practice?[J]. Brain topography, 2019, 1-20
- [5] S. Hu, Q. Wang, P. A. Valdés-Sosa. Nonparametric maximum likelihood estimation of the electrophysiological spectra components[C]. The 25th Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting, Italy, Rome, 2018,
- [6] S. Hu. Eeg zero reference: principle and applications[C]. Technology and Teaching Forum, Key Lab of Modern Teaching Technology, MOE, China, 2016,
- [7] S. Hu, P. A. Valdes-Sosa. Xi rhythms: decoding neural oscillations to create full brain high resolution spectra parametric mapping[J]. bioRxiv, 2019,
- [8] S. Hu, A. Ngulugulu, J. Bosch-Bayard, et al. Multinational qeeg developmental surfaces[J]. bioRxiv, 2019,