

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 定量脑电中参考与谱分析技术研究

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. Valdés-Sosa 教授

分类号 _____ 密级 _____

UDC 注 1 _____

学 位 论 文

定量脑电中参考与谱分析技术研究

(题名和副题名)

胡世昂

(作者姓名)

指导老师 _____ Pedro A. Valdés-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 2020.4.6 论文答辩日期 2020.5.30

学位授予单位和日期 电子科技大学 2020 年 6 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。

**Research on reference and spectral analysis techniques
in quantitative EEG**

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

Discipline: Biomedical Engineering

Author: Shiang Hu

Supervisor: Prof. Pedro A. Valdés-Sosa

School: School of Life Science and Technology

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得电子科技大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

作者签名：_____ 日期： 年 月 日

论文使用授权

本学位论文作者完全了解电子科技大学有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权电子科技大学可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

(保密的学位论文在解密后应遵守此规定)

作者签名：_____ 导师签名：_____

日期： 年 月 日

摘要

脑电信号是活跃电极与物理参考电极或虚拟数字参考的电位差，呈现为多维时间序列。使用不当参考会造成时域波形失真甚至影响频域的谱、相干估计和网络分析等。参考选择不规范已成为定量脑电的首要问题。定量脑电是基于大样本静息态脑电谱常模特征的诊断方法，谱分析有关的技术如谱质量、常模估计、特征提取中存在的不足限制着定量脑电在神经认知功能和精神疾病方面的应用。本论文以参考选择和谱分析技术为重点，按照关乎数据质量、影响定量分析应用的顺序，第一部分深入研究参考选择的物理因素、统计学证据和单极参考的数学属性，第二部分初步探究谱质量准则、多国家谱常模估计和谱成分特征提取算法。主要研究内容如下：

1. 当前供选择的参考种类繁多，多种在线记录参考和重参考虽具有不同物理假设，它们在实际采集条件下的性能区别尚不清楚。仿真得到标准无穷远参考下的脑电电位，综合分析 5 种在线记录参考和 3 种重参考在 11 种电极数、2 种典型电极分布、多种头模型、不同神经源位置方向及分区、不同头表区域分区、不同头模型受扰动程度和不同电极噪声等条件下逼近理想无穷远参考的效果。研究发现平均参考和零参考明显更优，平均参考的性能并不随电极数增多而改善且受到头表电极覆盖程度和偶极子活动方向的制约，零参考对容积传导模型不敏感并在多种因素下表现出稳健性能。

2. 部分仿真研究发现零参考比平均参考更优，但二者理论差异并不清楚，还不存在能对二者进行选择的理论证据。将不同类型的参考统一为广义线性参考模型，采用惩罚最大似然估计并基于广义逆引理推导出参考的贝叶斯通解，证明平均参考和零参考是通解不同协方差先验时的特例，平均参考基于多通道脑电活动相互独立的先验，零参考则采用容积传导效应的先验。推导出参考估计的脊回归形式，采用广义交叉验证等信息准则对参考进行模型选择。仿真和实际数据分析均表明零参考比平均参考具有更优的模型指数。还对零参考中正则化参数和传递矩阵的选取进行了研究。

3. 单极参考是头表脑电参考的主要类型，我们并不清楚零参考、平均参考与单极参考的关系，缺少对零参考与平均参考数学意义的理解，对多次重参考是否会累积误差等存在疑惑。通过满秩减一型矩阵广义逆引理证明零参考是一种单极参考，建立单极参考家族，通过欠定的线性回归证明零参考和平均参考分别是对应物理约束下的最优估计，并推导出单极参考的无记忆性、满秩减一和正交投影

加权中心化属性。统一的单极参考家族和属性有助于规范参考选择。

4. 独立成分分析等强力伪迹去除方法可能会丢失与神经活动有关的信号导致脑电谱同构问题。对所有频率的交叉谱矩阵进行具有共同正交基的主成分分析，将第一个主成分的方差占比作为表征交叉谱同构的 PaLOS 准则。结合视觉筛选，对三个样本量不同的数据库和多个伪迹去除步骤计算 PaLOS 准则，发现 PaLOS 能对预处理后的数据进行初步筛选去除一些去伪差过度或者谱同构的数据，便于进一步定量分析。

5. 虽然已存在某个地区脑电谱常模的研究，多个国家间是否能建立通用脑电常模尚不清楚。通过分析来自三个国家且基本覆盖整个生命周期的 535 例脑电数据，采用线性混合效应模型研究国家和个体对建立多国家间脑电谱常模的影响，使用分步线性回归模型和局部加权散点图平滑的非参数回归方法建立多国家脑电谱常模演化曲面，首次肯定脑电谱不受国家和个体的影响，得到与以前局部地区结果一致的多国家脑电谱常模演化曲面。

6. 基于似然比或最小二乘准则的铃形曲线或高斯核估计难以拟合形态各异的谱成分。我们提出 $\zeta\pi$ 模型，基于不同节律成分的傅里叶系数线性叠加将某个成分的谱估计转换为最大 Whittle 似然问题，先基于平滑和单调性约束对谱成分进行非参数拟合再提取参数。 $\zeta\pi$ 模型比参数拟合模型更优。用 $\zeta\pi$ 模型分解并提取 1772 例颅内脑电数据谱成分的节律特征，基于高斯过程回归构建出覆盖全脑的振荡特征谱地形图。

综上，本文通过研究影响参考选择的物理因素并基于统计学习进行参考选择建立了单极参考家族，这是首次从物理、数理统计学视角对参考选择进行系统分析；提出能表征伪迹去除后脑电数据质量的谱同构准则，分析脑电谱常模的国家和个体因素并建立多国家脑电谱常模，发展了能有效分解谱节律成分并提取特征 $\zeta\pi$ 模型。本文发展的参考新理论和谱分析新技术可能对健全定量脑电分析方法，促进定量脑电的临床应用具有重要意义。

关键词：定量脑电，零参考，平均参考，谱同构，谱常模，谱成分

ABSTRACT

The EEG signals are the potential differences between the active electrodes and either the physical reference electrode or a virtual reference, presenting as the multichannel time series. The use of improper reference may distort the EEG waveform in the temporal domain, even affect the spectral estimation, coherence and connectivity analysis. The debating issue of reference choice has become a primary problem of quantitative EEG(qEEG). qEEG is the normative spectral features based diagnostic method. The spectra related techniques determine the spectral norm estimation, the feature extraction and the diagnostic accuracy. Currently the lack of the spectral quality control measure, multinational spectral norm and effective method on feature extraction constrains the application of qEEG in cognition and mental disorder related studies. This dissertation will focus on the reference choice and the spectral analysis. In the order of data quality and qEEG application, we studied the physical factors of references, the statistical evidence of reference determination and their mathematical properties in the first part, then proposed the quality measure of spectra, built the multinational norm and developed a method to extract the spectral features in the second part. The main contents are as follows:

1. There are large variety of references for use, including online recording references and re-references. They rely on the different physical assumptions but their performances during actual recording are unclear. By simulation, we obtained the standard EEG with infinity reference, then comprehensively analyzed the performances of 5 online recording references and 3 re-references on approximating the infinity reference w.r.t 11 channel numbers, 2 electrode layouts, head models, dipole position, scalp region, the perturbation of head model and sensor noise, etc. We found that average reference (AR) and zero reference (REST) were much better than others; AR relied on the coverage of sensors and the orientations of dipolar sources but had no close relation with the channel number; REST was insensitive to the head model perturbation and showed the robustness under various factors.

2. Some simulative studies indicate that REST is superior to AR but their theoretical differences are unclear, lacking in the theoretical evidences for reference determination. We proposed a general reference model, obtained the unified Bayesian reference estimator by means of penalized maximum likelihood estimate and matrix inverse lemma, demon-

ABSTRACT

strated AR and REST were two special cases of the Bayesian estimator under different spatial covariance priors where it was i.i.d for AR and volume conduction model based for REST. We derived the form of ridge regression for reference estimation that enabled the use of information criteria for reference choice. Both simulation and real data showed that REST had smaller information criteria than AR. We also studied the selection of regularization parameter and lead field matrix for REST.

3. Unipolar reference is dominant in EEG reference. The relations between REST, AR and unipolar reference are yet clear. We have no understanding about their mathematical meaning and worry about if referencing multiple times will accumulate artifacts. By the full rank mines one type matrix inverse lemma, we demonstrated REST was a unipolar reference, built the family of unipolar references, and showed that REST and AR were the best estimators under their physical constraints. We derived the no memory, full rank deficient by 1, orthogonal projector centering properties which will accelerate the reference standardization.

4. The use of ICA, interpolation and the other methods for artifact rejection may lose the brain activity related component, resulting into the issue of homogeneous spectra. We performed the common PCA for the cross spectra at all frequencies, then took the explained variance ratio of the 1st component as the PaLOS metric to indicate the spectral homogeneity. In combination with visual inspection, we calculated the PaLOS metric for 3 databases with different sizes and several steps of artifact rejection and found that PaLOS can filter out badly preprocessed or spectra-homogeneous cases in order to do qEEG analysis better.

5. The studies of EEG norm are usually taken over isolated regions. The possibility of creating multinational norm is yet confirmed. We analyzed the EEG of 535 subjects from 3 countries, the age of which covered the whole lifespan. We studied the effects of country and individual by means of the linear mixed effects model and created the multinational norm using the stepwise linear regression and the LOWESS. It is the first study to confirm that EEG spectra are not affected by country and individual. The multinational qEEG developmental surface replicates the previous results from a single district.

6. Based on the likelihood ratio or least square, the parametric fitting of student t or Gaussian curve hardly fits the spectral components with various shapes. We proposed the $\xi\pi$ model that assumed the Fourier coefficients of different components were additional and turned the spectral estimation into the maximum Whittle likelihood estimate. This

ABSTRACT

model can take the nonparametric fitting by constraining the smoothness and monotonicity and then extract the descriptive parameters. $\zeta\pi$ model is superior to the parametric models. We applied this model to 1772 channels of iEEG, extracted the features of spectral rhythms, and created the full brain oscillatory spectral atlas.

To summarize, we have studied the physical factors of reference choice, the statistical evidence for reference determination and built the family of unipolar references. It is the first time to systematically analyze the reference problem from the perspective of physics and mathematical statistics; we have proposed the PaLOS metric for the quality control of spectra, created the multinational qEEG norm and developed the $\zeta\pi$ model to split spectral components and extract their features. The novel theories on reference and techniques of spectral analysis developed in this dissertation may be of great significance to updating the qEEG methods and pushing its applications in clinical studies.

Keywords: quantitative EEG, REST, Average reference, Spectral homogeneity, Spectral norm, Spectral components

目 录

第一章 绪 论	1
1.1 脑电的产生与现状	1
1.2 定量脑电定义	2
1.3 定量脑电研究方法	2
1.3.1 参考问题	3
1.3.2 谱分析技术	6
1.4 当前定量脑电方法存在的问题	9
1.5 本文拟解决的问题	9
1.6 本文的主要贡献与创新	10
1.7 本文的结构安排	11
第二章 脑电电势准确性的参考等多因素研究	13
2.1 研究背景	13
2.2 仿真方法	14
2.2.1 标准脑电电位生成	15
2.2.2 传感器电极噪声测试	15
2.2.3 电极数与分布系统	16
2.2.4 几种参考转换方法	17
2.2.5 头模型扰动测试	18
2.2.6 物理因素评价指标	19
2.3 结果	19
2.3.1 参考模态的影响	19
2.3.2 电极数的影响	20
2.3.3 电极分布的影响	21
2.3.4 偶极子源位置的影响	22
2.3.5 偶极子源方向的影响	23
2.3.6 传感器电极噪声的影响	23
2.3.7 头模型的影响	24
2.4 讨论	26
2.5 本章小结	27
第三章 参考问题的统一贝叶斯架构及模型选择	28

3.1 研究背景	28
3.2 统一参考估计量	30
3.2.1 广义脑电参考模型	30
3.2.2 不相关的协方差先验	31
3.2.3 相关的协方差先验	32
3.3 参考比较	33
3.3.1 标准回归形式	33
3.3.2 模型选择准则	34
3.3.3 正则化参数	34
3.3.4 正则化矩阵	35
3.3.5 容积传导模型	35
3.4 结果	36
3.4.1 仿真比较与模型选择	36
3.4.2 用真实数据进行模型选择	41
3.5 讨论	42
3.6 本章小结	44
第四章 单极参考家族推导及其属性	45
4.1 研究背景	45
4.1.1 脑电参考问题起源	45
4.1.2 以前的尝试和最新进展	45
4.1.3 存在的问题和思路	46
4.2 参考问题的广义形式	46
4.3 单极参考家族	47
4.4 REST 作为单极参考的证明	48
4.5 单极参考的属性	49
4.5.1 无记忆性	49
4.5.2 满秩减一性	49
4.5.3 正交投影中心化属性	49
4.6 AR 和 REST 的最大似然估计	50
4.7 AR 和 REST 的贝叶斯估计	52
4.8 讨论	53
4.9 本章小结	55
第五章 定量脑电谱质量筛选的谱同构准则	56

5.1 研究背景	56
5.2 研究方法	58
5.2.1 谱同构模型	58
5.2.2 谱同构指数	59
5.2.3 影响因素	60
5.3 数据	61
5.4 结果与讨论	62
5.4.1 谱同构指数在数据库上的验证	62
5.4.2 预处理步骤和参考因素比较	63
5.5 本章小结	65
第六章 多国家定量脑电谱常模演化曲面研究	66
6.1 研究背景	66
6.2 研究方法	67
6.2.1 数据样本	67
6.2.2 数据分析方法	70
6.3 结果	71
6.3.1 尺度因素去除	71
6.3.2 混合效应选择	72
6.3.3 分步模型选择	72
6.3.4 非参数核回归	73
6.4 讨论	75
6.5 本章小结	76
第七章 定量脑电谱成分分解和特征提取的 $\zeta\pi$ 模型	77
7.1 研究背景	77
7.2 研究数据与方法	79
7.2.1 颅内脑电数据	79
7.2.2 谱曲线分解	80
7.2.3 谱成分拟合	82
7.2.4 谱拟合误差	82
7.2.5 谱成分参数量化	82
7.2.6 皮层振荡谱图绘制	83
7.3 结果与讨论	84
7.3.1 初始化拟合	84

7.3.2 $\zeta\pi$ 与 FOOOF 模型效果比较	85
7.3.3 $\zeta\pi$ 模型的拟合过程与分解效果	86
7.3.4 颅内脑电谱参数提取.....	88
7.3.5 全脑空间谱地形图	89
7.4 本章小结	90
第八章 全文总结与展望.....	91
8.1 全文总结	91
8.2 后续工作展望	93
致 谢	95
参考文献	96
攻读博士学位期间取得的成果	116

第一章 绪论

1.1 脑电的产生与现状

脑电的先驱英国人 Richard Caton 在 1875-1887 年间先后开展动物研究^[1]，他把两个单极电极放在动物大脑的左右皮层或把一个电极放在皮层灰质另一个电极放在颅骨表面记录到了电流。他发现电流随睡眠增强且呈现出与心跳、呼吸节律无关的变化，这些电流易受到缺氧或麻醉的影响，最终随着动物的死亡消失。基于 Richard Caton 的工作，德国人 Hans Berger 在 1924 年对一位 17 岁男孩进行外科手术时第一次记录到了人类脑电，经过五年的反复推敲，最终于 1929 年发表题为 Über das Elektrenkephalogramm des Menschen（关于人类的脑电波图）^[2-4] 的文章，他声称第一次从人类头皮表面记录到脑电活动，一段早期记录的脑电波如图1-1所示。他在文中也首次描述了脑电的 α 波（最早被称为 Berger 波）和 β 波，指出脑电会随着注意和情感效应而变化，特别是脑电波特征在癫痫等脑疾病中有明显变化。Berger 在 1924-1929 年间重复脑电实验的过程中就认识到参考电极选择可能对脑电记录有影响并初步指出脑电波的不同节律特点。

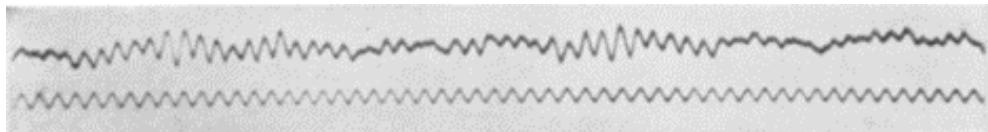


图 1-1 Berger 记录的第一条脑电波，引自文献^[2]。

今天人们对脑电的认识更加清楚。如图1-2A 所示，脑电来自大量神经元同步放电活动的突触后电位总和，这种电位总和被头表电极和参考电极检测到经差分放大记录得到，反映了神经元的节律振荡^[5]。图中的 A'' 和 B'' 分别是脑电记录的活跃电极和参考电极。参考电极的不唯一性和较低的空间分辨率成为脑电的两个主要劣势^[6-9]。自脑电产生以来，人们从未停止过对参考电极选择的研究。根据脑电时域信号的幅度和波的快慢频率变化，人们在 α 和 β 节律的基础上又将脑电分为如图1-2B 中五种不同类型的波，包括 $<4\text{Hz}$ 的 δ 节律、 $4\text{-}7\text{Hz}$ 的 θ 节律、 $8\text{-}12\text{Hz}$ 的 α 节律、 $15\text{-}30\text{Hz}$ 的 β 节律和 $>31\text{Hz}$ 的 γ 节律，称具有不同节律的频率范围为不同的频带。这些节律随着频率增加大致呈现幅度下降的趋势，与大脑的认知状态、神经功能的生长发育成熟或老化息息相关。当前实验室和临床中常用被试对某种刺激产生的事件诱发脑电研究大脑认知加工过程，或对静息态自发脑电活动进行定量谱分析，用以诊断癫痫^[10]、睡眠紊乱、昏迷、中风、肿瘤和表征麻醉程

度、脑死亡等^[11]。脑电也在多模态融合、脑机接口、人机交互等工程领域得到广泛应用。

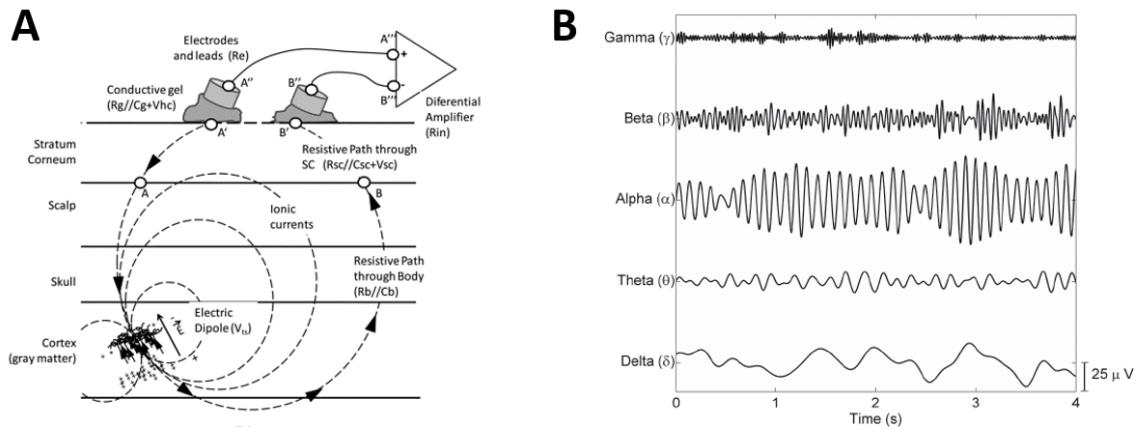


图 1-2 A. 脑电产生的偶极子、电流与差分记录，引自文献^[12]，B. 脑电的不同节律波形特点，引自文献^[13]。

1.2 定量脑电定义

定量脑电是相对于视觉分析脑电的波形特点如节律快慢、纺锤波有无、痫样放电等类似的定性分析而言的。视觉定性分析易受经验和专业知识的影响，促使人们提出更客观的分析方法。1932 年，Dietsch 的论文^[14]首次使用傅里叶变换分析七例头表脑电，这是定量脑电的开始^[15]。19 世纪 80 年代，美国纽约大学的 E. Roy John 在论文^[16,17]中提出定量脑电的概念，定量脑电是基于健康被试静息态脑电谱常模特征的诊断方法，这种谱常模可由脑电谱特征进行 z 分数^[18]标准化调整关于年龄因素的均值和偏差得到。基于谱常模，定量脑电的诊断方法包括谱常模特征提取和预测诊断等。定量脑电在神经反馈和临床诊断中得到广泛应用^[19,20]。

本论文中定量脑电仅指传统意义上基于静息态脑电谱特征面向诊断应用的方法，相似的描述也表述在著作^[21-23]中。更广义地，采用数学和统计学方法估计那些视觉难以量化的特征都属于定量脑电分析，书籍^[24,25]中描述了更广义的定量脑电分析方法。

1.3 定量脑电研究方法

随着信号采集、计算机和信号分析等技术的进展，脑电研究方法如图1-3左经历四个阶段：早期基于拍照成像的视觉分析，对纸质打印脑电波进行统计分析、基于磁盘存储的编程分析和基于云存储的高性能计算分析^[26]。脑电分析方法如图1-3右分为：可能影响其他分析方法的参考标准化和去伪差、按空间分为头表电

极的多通道信号分析和溯源^[8]到源空间的分析；按角度分为脑电波时域波形幅度分析、微状态^[27]等空间模式分析和通过傅里叶变换对信号的时不变特征进行频域谱分析；根据是否关注信号间的联系又分为谱分析和基于图论的脑连接脑网络分析；按照信号分析的复杂程度，可分为基于高斯稳态的线性分析和考虑复杂度、更高阶谱、混沌动力学、熵等非稳态非随机的非线性分析；最后根据应用并借助机器学习方法，可分为脑电谱常模的回归和对脑状态、脑疾病的分类预测等。

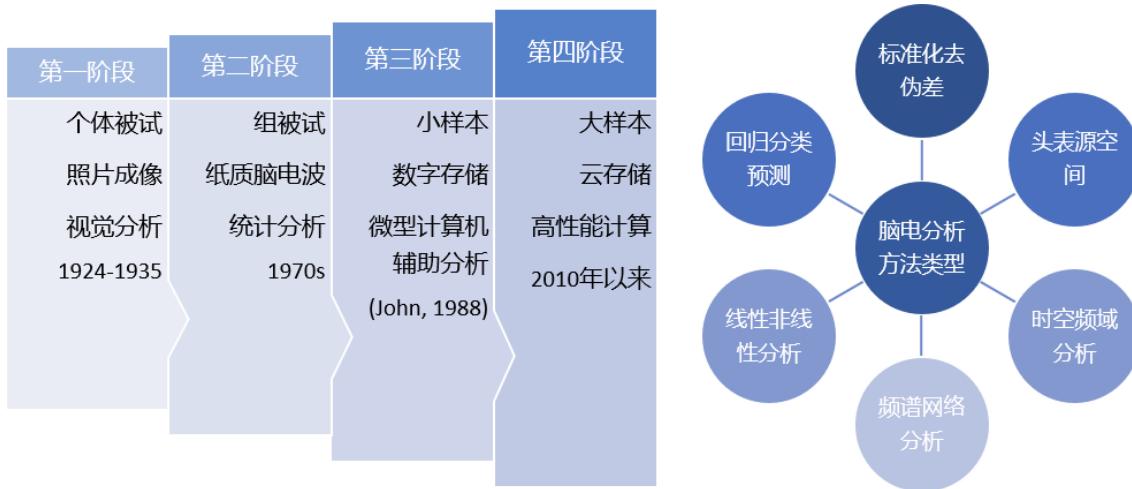


图 1-3 脑电研究方法进展与类型。

但参考选择是进行脑电分析的基础和关键^[28]，参考选择不规范是影响定量脑电分析的首要问题。定量脑电的定义表明定量脑电与谱数据选择、谱常模估计和谱特征提取紧密相关。本论文把参考与谱分析有关的技术作为定量脑电的重点研究内容。

1.3.1 参考问题

图1-2A表示脑电信号的产生记录过程，脑电记录是活跃电极和参考电极的信号经差分放大得到的。脑电实际上是活跃电极信号减去参考电极信号得到的电势差^[9]。根据电荷、偶极子及电场理论，测量电势的最优物理参考是距离测量带电荷无穷远处的位点，该位点具有零电势是稳定的中立参考，被称为无穷远参考(Infinity Reference)。自脑电产生以来，人们一直不间断地尝试希望找到接近于理论无穷远参考的位点。如今可供选择的参考种类繁多，图1-4列举了连接耳参考^[29](Linked Mastoids, LM)、平均参考^[30,31](Average Reference, AR)、左耳、右耳、偏侧耳(Ipsilateral Ear)、头表电极Cz、横向双极参考和纵向双极参考等。从图1-4中可看出，不同参考记录时的头表电位地形图相同但波形截然不同。这是因为参考的作用是连续记录中从所有活跃电极减去一维时变信号。尽管不同参考下

活跃电极处的记录是相同大脑神经源活动经脑脊液、颅骨、头皮等衰减传播到活跃电极处叠加的信号，但不同参考意味着脑电差分记录中减去的信号不同。现有多种可供选择的参考造成参考使用不一致的问题，使难以对不同参考的脑电分析结果进行对比。参考选择不规范以及由此产生的争论被称为参考电极问题^[32–34]。

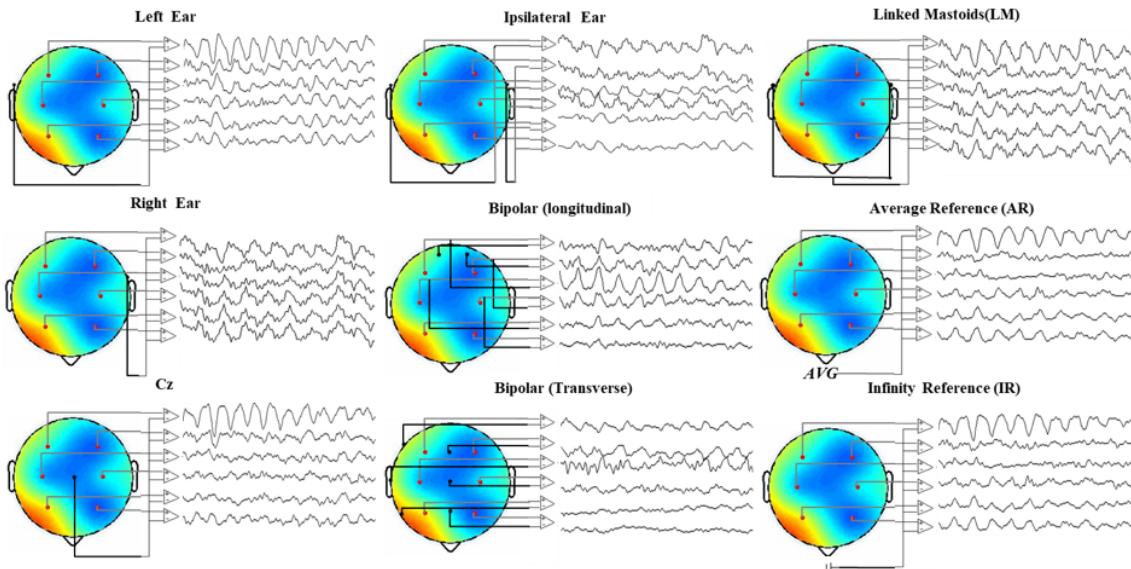


图 1-4 不统一的参考电极选择。左列为常用的在线记录参考，中间列为双极参考，右列为主参考。

1.3.1.1 参考的类型

脑电参考按步骤可分为在线记录参考和重参考^[35]。在线记录参考是脑电数据采集中主观选择的位于某个空间位置的电极，一般由脑电采集设备生产商确定，常见的参考电极有 FCz、Cz 等。重参考是对获取的脑电记录进行离线分析时重新选择的参考，可能是将脑电记录中的某电极指定为参考电极，通常是对脑电记录进行电极间的线性组合得到的虚拟数字参考信号，常见的有连接耳参考、平均参考等。按照参考信号的唯一性可将脑电参考分为单极参考和双极参考等。单极参考是瞬时地从所有活跃电极减去相同的常数。双极参考在瞬时条件下从活跃电极上减去的常数不唯一，存在两个或更多。无穷远参考是一种单极参考。双极参考多数是横向或纵向顺次地将前一个电极作为后一个电极的参考，此时记录到局部相邻电极的相对电位。双极参考得到的脑电记录近似于脑电电位的一阶导，大多与头表的水平电流密度有关，是不同于单极参考下脑电电位的物理度量。偏侧耳参考是将一侧头表的电极参考到同侧的耳垂处的电极以消除左右半球的不对称性，这种双极参考记录增加了电极间差异的不确定性。单极参考是脑电参考的主要占优类型。本论文主要研究的是单极参考，可能是在线记录参考或重参考。

1.3.1.2 参考选择

早期发现人类头表脑电的过程中，Berger 仅将两个电极放在病人去除部分颅骨的皮层上或者健康被试的前额和枕叶，这是最早的参考选择。后来，人们相继基于不同假设提出不同的参考。因为与头皮有较好的接触，Cz 常被作为在线记录参考；根据左右耳垂电位均值为零的假设，连接耳也被广泛采用^[29,36]；论文^[37]最近还研究放在下巴、颈部、背部、鼻子等身体表面的参考电极接近无穷远参考的可能性。然而这些假设都不奏效，因为人体表面并不存在不活跃的零电位点，远离头表的体表电极还会采集到心电、肌电等信号，置于体外的参考电极会引入环境噪声干扰，它们都与理论最优的无穷远参考相差甚远。

一种更基于物理学假设的参考是平均参考。近似头表为封闭球面，等效内部的神经源为偶极子活动，当偶极子在匀质导体内各向同性地传播，容积导体表面的电位积分为零，当头表被足够多的电极尽可能宽广覆盖并均匀分布采样，电极上电位的均值接近于零，所有电极上电位的均值可作为对无穷远参考的近似^[34,38,39]。从脑电记录减去所有电极记录的均值后所有电极信号的均值为零，平均参考似乎具有接近实际的物理假设。近年来，D. Yao 提出基于等效源技术和三层球头模型利用等效源把任意脑电记录的非零参考转换为接近无穷远处参考的零参考 (Reference Electrode Standardization Technique, REST)^[40]。

已有不少研究通过仿真或分析特定刺激的诱发电位研究参考选择的差异。但参考是一个数据转换过程。多种可选的参考方法都是给定某种参考的脑电记录对逼近无穷远参考脑电电位的统计估计量。如果把不同的参考理解为给定实际脑电数据的多种备选统计模型，参考的选择就是统计学中的模型选择问题^[41]。好的模型会平衡拟合的好坏和模型自身的复杂程度，拟合的好坏可以用似然函数来衡量，模型的简单复杂程度可以用自由度来表示。常用的模型选择准则包括 Akaike 信息准则^[42]、Bayesian 信息准则^[43]、广义交叉验证准则^[44]、分步回归^[45,46]等。对多种参考进行模型选择分析有可能找到参考的理论差异和模型优劣证据。

1.3.1.3 参考对脑电分析的影响

D. Yao 等对 11 例实际数据采用不同参考，发现低频和高频 α 的头表空间谱地形图分布易受到参考的影响^[47]。L. Marzetti 等仿真发现不当参考会对电极间的虚部相干造成失真，影响神经源间交互作用分析^[48]。仿真和奇数球范式的诱发脑电数据分析说明不同参考对脑电数据的质量中心有较大影响^[49]。Q. Liu 等仿真发现使用不当参考会造成脑电波形失真^[50]。参考选择也被发现对相位滞后指数有较大影响^[34,51]。Y. Qin 等分析 15 例静息态闭眼脑电并结合仿真分析认为参考对不同频

带下功率谱地形图分布、谱的幅度加权中心、相干估计、头表默认网络构建都有影响，证明频域分析的参考依赖效应^[52]。F. Chella 等通过仿真和分析 10 例静息态睁眼脑电发现参考会对 α - β 双相干模式带来较大失真^[53]，还发现网络连接空间模式、图分析的网络特征如节点度、局部效率等受到参考的影响^[54]。这些结果说明参考的不规范使用会造成脑电波形、谱分析、网络分析等较大失真。因为定量脑电是谱分析、谱特征基于的方法，参考选择就是进行定量脑电研究的首要问题。

1.3.2 谱分析技术

脑电是神经元的同步放电形成的，自然脑电信号中含有覆盖一定频带范围的节律活动^[5,55]。作为定量脑电分析的主要内容，谱分析用以量化脑电的不同节律振荡。在 Berger 第一份关于 α 、 β 波的报道中，他相信不同节律波反映大脑不同状态。如今已有大量研究表明脑电谱与人类行为、认知状态、精神疾病等有显著联系。根据不同频带特性，脑电频域大致划分为 δ (1-3Hz)、 θ (4-7Hz)、 α (8-12Hz)、 β (15-30Hz) 和 γ (31-100Hz) 等五个频带。尽管脑电频带的划分不尽相同，但小于 1Hz 的微小差异不会有太大影响^[56]。一般低频活动反映潜意识的状态，主要在深度睡眠和困倦时占优，高频活动主要和警醒、活跃或更高级认知功能^[57,58]有关。

谱分析的步骤是首先通过傅里叶变换将脑电的时间序列信号从时域的幅度变化转换为频域单位时间内的振荡次数，再通过谱估计得到对应每个频率下的能量^[59,60]。谱分析的方法包括周期图法、Welch 法、Multitaper 法^[61] 等非参数估计和自回归模型等参数估计。谱估计后可以分析每个频带的绝对谱能量、相对谱能量和谱的地形图分布^[62]。定量脑电中将被试谱特征与大样本数据库谱常模进行对比研究被试与正常值的偏差^[63]。除了多通道电极的功率谱分析还可以分析电极间的交叉谱和双谱、三阶谱等^[64]。交叉谱分析是进行头表或神经源空间频域连接、网络分析的常见步骤。

1.3.2.1 谱质量准则

失真的谱不能反映出健康被试的真正脑电频域信息还作为离群值影响谱常模的估计甚至使最终提取出的谱特征与被试认知状态、疾病机制相差甚远。谱估计的质量不仅依赖于参考选择还可能受到脑电数据去伪迹程度的影响。脑电记录中与大脑神经活动无关的信号都可被视为伪迹。电极较强的敏感性极易在测量信号中引入表1-1中的生理伪迹^[65] 如眼电、肌电、心电和与出汗、呼吸、咀嚼等过程有关的皮电，以及环境伪迹^[66] 如头动或电极接触不良带来的漂移、接地不良引起的工频干扰、电极阻抗的升高和电极导线的电磁干扰、噪音等。

Biological artifacts	Non-biological artifacts
Eye blinks	50 or 60 Hz
Eye movements (horizontal, vertical)	Induction or high frequency
Nystagmus	Dialysis
Chewing artifact	Artificial ventilation artifact
Sucking artifact	Electrode pops
Glossokinetic artifact	Salt bridge artifact
Rocking or patting artifact	Other artifact (+ free text)
Movement artifact	
Respiration artifact	
Pulse artifact	
ECG artifact	
Sweat artifact	
EMG artifact	

表 1-1 脑电信号伪迹，引自文献^[67]。

谱质量与脑电数据质量、伪迹去除紧密相关。目前伪迹去除的研究已较为成熟。电生理专家或临床医生根据经验或参照国际临床电生理联盟推出的 SCORE^[67] 和脑电图伪迹手册^[68] 手动去伪迹。这种方法易受专家研究动机、疲惫程度、知识和经验等主观因素的影响且只适合小样本数据分析。相比，一种更加客观的分析是基于独立成分分析，假设不同成分的伪迹与脑电成分相互独立，采用独立成分分析^[69,70] 根据成分权重的地形图形状等信息标注成分类型^[71] 然后拒绝伪差成分。具有独立成分分析又能进行坏道挑选、滤波、参考变换、插值和回归的软件有 EEGLAB^[72]、MARA^[73]、FASTER^[74]、ADJUST^[75]、SASICA^[76] 和 Automagic^[77] 等。定量脑电中建立谱常模通常是基于大样本的谱数据，使用独立成分分析进行预处理成为首选。

一个被忽视的问题是如何控制去伪迹的程度。独立成分分析等方法可能在去噪的同时丢失与脑活动有关的信息，这是因为成分间的统计独立假设并不能有效区分脑活动和各种伪迹，比如权重较小、地形图不明显像偶极子活动的成分也可能是脑电信号。去除成分可能丢失与脑活动有关的信息，对坏道插值可能引入共线性等。当前脑电预处理主要关注时域波形特点，缺乏有效的质量控制。预处理后看似正常的脑电波形的频谱信息可能遭到破坏，容易出现谱同构的问题。发展一种能有效表征谱质量并能对脑电和谱数据质量筛选的准则十分重要。

1.3.2.2 谱常模回归

正常被试的脑电随年龄变化的谱常模曲线可作为大脑正常的生长规律曲线，是研究神经功能发育成熟以及老化过程中出现异常的重要参照标准。建立脑电谱

常模是提取谱特征进行分类诊断的前提。主要方法是用回归揭示大样本脑电谱数据与年龄、频率等因素的关系。常见的回归模型包括线性回归、多项式回归、广义线性模型、逻辑回归、具有固定效应和随机效应的混合模型、非线性回归、非参数回归、鲁棒回归和局部移动回归等。

线性回归是采用普通的最小二乘法找到唯一的曲线或超平面使拟合数据与实际数据间的残差平方和最小。混合模型中具有固定非随机参数的自变量是固定效应，与群体有关但随个体变化的自变量是随机效应^[78–80]。非参数回归没有固定自变量，通常需要较大的样本量，如高斯过程回归（Kriging）和核回归等。高斯过程回归基于先验协方差的高斯过程进行插值，常用于空间分析中对随机空间场的个别点估计，是一种重要的空间插值方法^[81,82]。局部移动回归^[83,84]是局部多项式回归和移动平均的推广，常见的方法是局部加权的散点图平滑^[85]（Local Weighted Scatterplot Smoothing, LOWESS）。分步回归在拟合回归模型时能自动选择自变量，基于预定义准则分步从因变量集合中加减某个变量，包括正向选择、反向消除和双向消除自变量直到模型最终稳定。回归模型参数的估计方法有最小二乘、脊回归（Tikhonov 正则化）、贝叶斯线性回归和迭代再加权最小二乘等。

1.3.2.3 谱特征提取

有效提取谱特征是应用定量脑电到研究认知加工机制、生物标记物识别、神经反馈和疾病诊断的关键。只有有效提取相关特征才能提高预测和诊断疾病的准确率。谱特征是神经振荡在脑电中的集中显现。傅里叶变换将脑电波分解为频率和幅度不同的正弦曲线，谱曲线反映周期振荡的节律信息在某个频带表现为谱峰。脑电节律由丘脑皮层系统大范围抑制过程的神经同步活动引起^[86,87]或神经元兴奋抑制间的负反馈形成^[88]。大量研究表明周期振荡和生理、认知、行为和疾病状态有关，同时大脑中还存在随年龄、认知状态、任务压力改变和生理过程有关的非周期振荡。非周期的振荡信息在谱中表现为随着频率增加而下降的曲线，这条曲线被称为服从幂律分布的 $1/f$ 过程^[89] 或粉噪声（pink noise）。

谱特征提取的主要问题是具有不同共振频率的周期振荡在宽频带上相互叠加，周期振荡的谱总与非周期振荡的谱叠加。这要求只有先对谱曲线分离代表不同振荡的谱成分才能提取特征。周期振荡的特征有代表共振频率的谱峰频率位置、表示振荡强度的谱峰能量、代表振荡范围的带宽等。非周期振荡谱的主要特征是斜率和截距，前者与神经元群的兴奋抑制的共济效应有关^[90]，后者可能与整个神经元群的集体放电^[91,92]、功能磁共振（fMRI）的血氧水平依赖（BOLD）信号有关^[93]。

1.4 当前定量脑电方法存在的问题

图1-5总结了当前定量脑电方法存在的问题以及可能取得的进展。主要问题是：1. 多种数据格式有待统一到BIDS标准^[94]便于数据的存储和分享；2. 存在参考选择问题，多种参考方法需要规范起来，减少数据间因为参考带来的差异，便于数据存储和实验室间的比较研究；3. 当前的脑电数据伪差去除主要是基于独立成分分析的方法，缺乏质量控制标准，特别是缺乏一种能对大样本谱数据进行质量控制的准则；4. 存在某地区的脑电谱常模但能否建立多国家或国家间通用谱常模并不清楚，国际通用的脑电谱常模便于进行大样本数据分析得到更加信服的结果并用于局部地区特殊群体的疾病诊断；5. 当前只存在对谱曲线中 α 节律和背景神经振荡的参数拟合方法，缺乏能有效分离常模谱成分及提取特征的方法；6. 谱常模主要是基于功率谱的单变量分析，尚未考虑神经源间的交互连接，有待从单变量功率谱扩展到多变量交叉谱或者相干网络；7. 谱常模的特征提取、分类诊断是在欧式空间，可借助黎曼学习直接对交叉谱矩阵在黎曼流形上分析，采用更符合数据结构和空间特性的方法有助于识别出更准确的生物标记物。

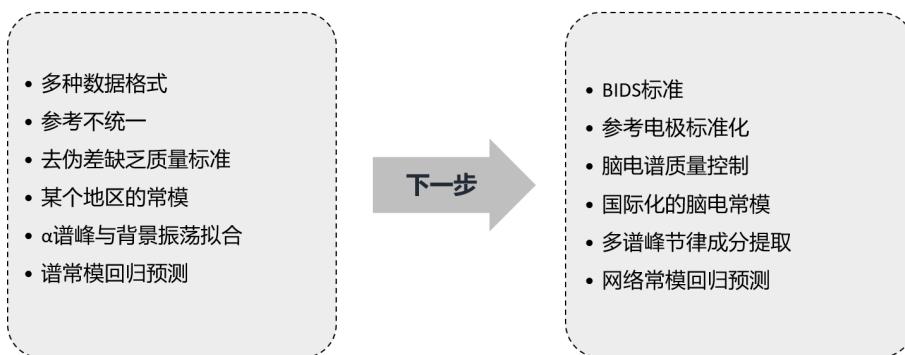


图 1-5 当前定量脑电方法可能取得的进展。

1.5 本文拟解决的问题

因为参考选择对脑电频谱分析有显著影响且定量脑电主要依赖于谱分析，本论文把参考选择和谱分析相关技术作为重点分两部分研究。第一部分首先研究在实际数据采集的不同因素下，已有参考选择对逼近理论最优无穷远参考的效果，探究参考对不同物理因素的鲁棒性；然后利用统计学习方法找到参考选择的模型指数证据；又分析不同参考间的关系、平均参考和零参考物理假设的数学意义，建立参考家族并推导其属性。第二部分首先提出初步筛选脑电谱质量的准则；再探讨不同国家被试群体间是否存在一致的脑电谱常模演化曲线的问题试图估计出多国家脑电数据谱常模，最后发展谱成分分离和特征提取的合理模型。

1.6 本文的主要贡献与创新

本文将定量脑电中参考选择和谱分析技术作为重点研究内容，主要贡献与创新如下：

1. 从参考的物理学假设出发首次全面系统地分析参考模态和电极配置等多种因素对脑电电位准确性的影响，这些因素包括：从稀疏到致密的 11 种覆盖从临床到科研中作者所能见到的电极数、2 种电极分布即按电极距离如 10-20/10/05 分布和按多边形剖分的测地网 GSN 分布、不同的头模型（三层同心球头模型和基于结构磁共振数据的真实头模型）、容积传导模型的扰动、神经源偶极子的位置方向、头表电极的位置以及电极噪声等。主要贡献是发现平均参考并不随电极数目的增多而改善，依赖于电极覆盖区域和偶极子活动方向，零参考对头模型的准确性不敏感。这与一直以来对二者基于物理学假设的直观认识不同，使我们对不同因素下的参考性能区别有了新认识。
2. 首次提出广义线性参考模型，利用惩罚的最大似然估计发现平均参考和零参考服从参考的通解，二者区别在于先验协方差的差异，最后利用广义交叉验证、Akaike 和 Bayesian 信息准则对二者基于仿真和实际数据进行选择，发现零参考具有比平均参考更优的模型准则。还首次发现广义交叉验证是实际零参考应用中选择去噪参数的最优准则，提出实际零参考应用中可采用被试群体平均传递矩阵代替被试个体传递矩阵。主要贡献是首次提出参考问题的统一贝叶斯架构，认为平均参考是基于多通道脑电信号间相互独立的假设而零参考引入容积传导效应的先验假设，第一次从模型选择的角度找到零参考优于平均参考的证据。
3. 研究更多单极参考发现它们都具有满秩减一的特性。将该特性推广到无穷远参考下的传递矩阵并通过满秩减一型矩阵逆引理，首次证明零参考和平均参考、连接耳参考与其它在线记录参考一样都是单极参考。基于零参考和平均参考的物理学假设，首次从约束线性回归的角度推导出零参考和平均参考，证明二者分别是对应约束下的合理选择。主要贡献是建立了单极参考家族，分析单极参考具有三个重要属性，分别是无记忆性，即单极参考之间相互独立可以任意变换，单极参考都具有满秩减一的属性，以及单极参考算子和单极参考下传递矩阵分别具有正交投影中心化（等于平均参考）和加权中心化的属性，证明零参考与其他参考的不同在于是否借助容积传导效应进行加权中心化。
4. 首次发现脑电预处理过度可能导致多通道谱平行或同构的问题。基于共同主成分分析，提出衡量谱同构异质程度的准则，用以对谱质量进行初步筛选，避免构建常模中使用高度同构的数据。
5. 借助三个国家基本覆盖生命周期的数据使用线性混合效应模型首次研究了

脑电常模构建是否依赖于国家或个体因素，基于非参数回归估计多国家脑电谱常模演化曲面。这是第一个试图建立国际通用脑电谱常模的研究。

6. 研究发现脑电谱成分拟合的合理准则是对独立于频率服从复高斯分布的傅里叶系数进行最大 Whittle 似然估计，认为谱节律成分分离问题是协方差丢失的不完全数据估计问题可通过最大似然估计求解。首次采用平滑和单调性约束的非参数拟合取得比参数拟合更优的效果，将提出的 $\zeta\pi$ 模型应用在颅内脑电数据集上进行谱成分分解并提取参数。基于高斯过程回归建立了全脑空间任意频率下的谱震荡地形图。

1.7 本文的结构安排

本论文中研究的定量脑电是频谱分析和谱特征基于的方法。一直以来定量脑电存在参考选择不唯一、不规范的问题，已有研究表明参考选择对频谱分析有显著影响。第一部分（第二至四章）中研究参考选择的物理因素、数理统计学证据、共同属性和联系，第二部分（第五至七章）探究与谱分析有关的技术，第五章提出基于谱结构的质量筛选准则，第六章研究多国家建立脑电谱常模的可能性，第七章发展对脑电谱成分分解和谱特征提取的 $\zeta\pi$ 模型。前后两部分是并列关系，但第一部分在内容上更加深入全面，第二部分仅是对谱分析相关技术的初步探究。全文的结构安排如下：

第一章 主要介绍脑电的产生、研究方法进展以及定量脑电定义和研究方法现状。

特别是对关键词参考、谱分析相关技术等进行解释，为全文研究作背景知识铺垫，最后对全文研究内容和结构安排做简单介绍。

第二章 以参考模态和电极配置为重点研究多种物理因素对定量脑电电势的影响。

第三章 提出脑电的广义参考模型，描述脑电无穷远参考的统一贝叶斯架构，对平均参考和零参考进行基于统计模型指数的选择。

第四章 证明零参考是一种单极参考，利用平均参考和零参考的物理约束通过线性回归推导出平均参考和零参考，建立单极参考家族，推导单极参考的联系和共同属性。

第五章 指出预处理中可能存在丢失脑电成分造成谱同构的问题，提出基于谱结构的数据质量筛选准则（PaLOS 指数），并在三个不同数据库及多个预处理步骤中验证 PaLOS 指数的效果。

第六章 分析多国家脑电数据中国家、个体因素对构建谱常模的影响，并采用非参数回归构建多国家谱常模演化曲面。

第七章 发展基于 Whittle 似然和非参数估计的谱节律成分提取算法 $\zeta\pi$ 模型，并分

析大样本颅内脑电数据，在谱成分分析和特征提取后基于高斯过程回归得到任意频率全脑空间任意位置的谱地形图。

第八章 总结全文工作的主要结果和创新，梳理局部章节存在的不足，对需要完善的地方展望以后开展继续研究的出发点。

第二章 脑电电势准确性的参考等多因素研究

2.1 研究背景

不当参考导致的波形失真对定量脑电分析的影响是全局性的，参考选择是脑电数据处理的基础关键环节。本章旨在系统研究参考模态和电极配置对脑电电位的准确性影响。脑电的成功应用取决于信号处理方法如时域信号的时频分析^[95]，头表空间地形图分析^[96,97]，以及大脑源空间的层析成像分析^[8,98,99]。这些都要求对源模型^[100]、头模型、容积传导模型的准确估计或模拟，但最重要的是获取更加准确的脑电电势。

为获取准确脑电电势不仅要控制各种环境噪声还要降低非中立零参考的失真效应。脑电电势是活跃电极与参考电极^[34]间的电势差。过去几十年，人们一直在追求近似的零参考，以便活跃电极能通过某参考电极准确记录到时变电势。然而，在身体表面不可能找到不活跃中立的参考位点。参考选择不但没得到较好解决还形成不一致的用法和无休止的争论，这就是所谓的参考电极问题。目前已有很多种参考模态，包括在线记录参考（常用的各种单极参考）和几种离线重参考如连接耳参考（LM）^[29]、平均参考（AR）^[30]和零参考（REST）^[40]。研究表明参考选择对脑电波形和功率谱有显著影响^[53,101,102]，参考的效果受到各种因素特别是电极数的影响^[40,50,54,103]。

当前实际应用中电极数参差不齐变动范围很大：临床中常用 10 导联或 16 导联，认知神经科学的研究中常采用 64-256 导联的高密度阵列，一些研究甚至用到多于 300 导联的超高维阵列^[104,105]。然而，以前关于电极导联数的研究局限于 21-256 导联。现在有必要对覆盖 10 导联到 300 导联以上的电极数进行综合比较研究。随着电极数增多电极具有不同分布规律。具有 21 电极数的国际 10-20 标准放置系统是标准化电极分布的第一份报告^[106]。10-10 和 10-05 系统是 10-20 系统的衍生，只是采用更多电极并加以命名以满足源成像技术的需要^[104,105,107,108]。这些系统在原来 10-20 系统的基础上按照相对等分头表位置准则定义更多的电极位置。本章称这一系列为 10-x 系统。另外一种分布由美国公司 Electrical Geodesics, Inc. 提出，思路是按照测地传感网络（GSN）放置更多电极，好似在球面上剖分多边形并指定多边形的中心作为电极位置^[109]，便于高密度成像^[110]。本章称这种电极分布为 GSN 系统。这两种分布的区别在于电极是否覆盖面颊和颈部。不同电极分布条件下参考选择对矫正电位失真的效果差异一直是被忽视的问题。

本章研究参考模态和电极配置两个关键因素。首先用源空间中单个偶极子源

正演计算得到标准脑电电位。通过正演计算得到电位的参考是理想无穷远参考，这是正演理论内在决定的。然后标准脑电电位被转换到具有不同参考的记录，包括五种单极参考（左耳垂、Fz、Pz、Oz、Cz）和三种重参考（LM、AR 和 REST）。最后标准脑电电位和转换的某参考脑电电位间的相对误差被关于多种因素进行比较，例如电极数、头表电极位置区域、电极分布、偶极子源位置方向以及电极测量噪声和头模型等。研究发现在线记录参考通常扭曲脑电电位波形，需要用重参考矫正这种失真效应。重参考中，REST 对各种因素具有比 AR 更好的效果，LM 最差，AR 的效果受到电极分布及偶极子方向的制约但与电极数无太大关系。这表明 REST 可作为脑电重参考的首选，电极噪声较大时 AR 可作为 REST 的替代选择。

2.2 仿真方法

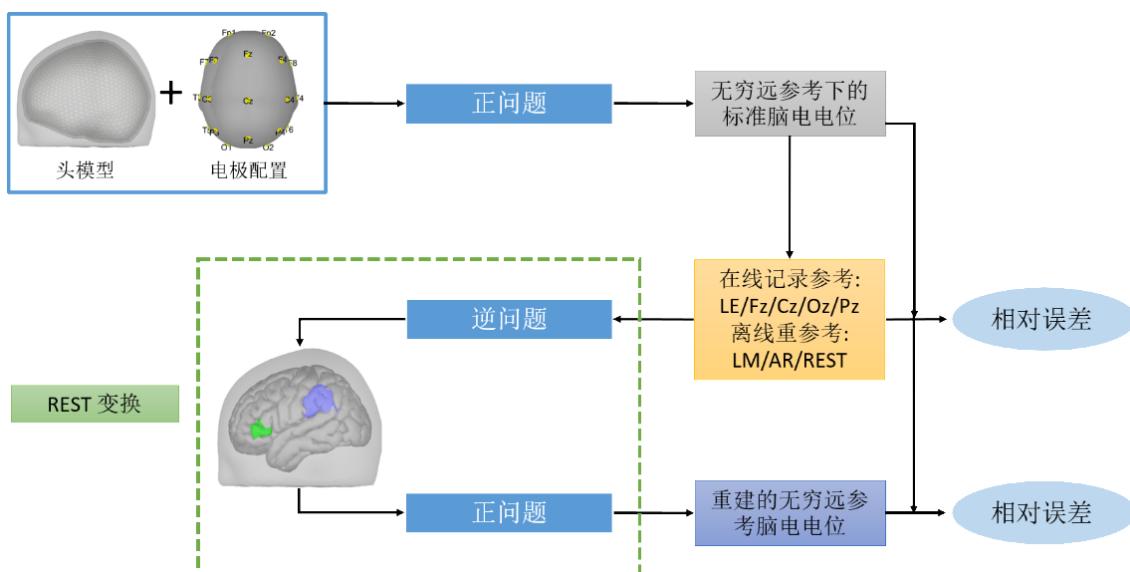


图 2-1 标准脑电电位生成、参考转换、误差分析流程图。给定头模型和电极配置，正演生成无穷远参考电位作为基标准，标准电位被转换为不同参考的记录。最后交叉比较参考模态、电极配置和其他因素条件下转换参考电位与基准电位的相对误差。

仿真分析流程如图2-1所示，首先构造两个三层头模型，分别具有同心球和真实头形状。假设偶极子源分布在皮层表面及大脑三维容积栅格中。电极按 10-x 或 GSN 分布并配准在大脑头皮表面。然后通过正演公式仿真基于无穷远参考的标准电位并进一步转换为五种单极参考记录(如左耳(LE)、Fz、Cz、Pz、Oz)和三种重参考记录(LM、AR、REST)。最优的参考模态和电极配置就是离标准电位偏差最小的情况。

三层头模型包括大脑皮层、颅骨、头皮，相对容积传导率分别为 1、0.0125、1。对于同心球头形状^[40,111]，头表面、颅骨内外表面的相对半径分别是 1.0、0.87、0.92。源空间由均匀径向垂直分布于大脑皮层(半径 = 0.86)的 2600 个离散偶极子和均匀分布在皮层下区域的三维栅格中(半径 ≤ 0.84)1269*3 正交偶极子构成。同心球面头模型的偶极子总数达到 6407。基于 MNI 结构磁共振数据模板 ICBM152^[112,113] 估计出真实头模型。配准电极到头表后用 OpenMEG^[114] 和 Brainstorm^[115,116] 中的边界元法^[117] 正演计算头表电位。头表面、颅骨内外三层表面的每层均由 1922 顶点组成，颅骨厚度为 4mm。源空间由所有皮层顶点上的 15002*3 正交偶极子组成。因此，真实头模型中共考虑 45006 个偶极子。

2.2.1 标准脑电电位生成

给定头模型和电极坐标可以计算出传递矩阵 $\mathbf{K} \in \mathbb{R}^{N_e \times N_s}$ 。已知单个时刻点所有偶极子源活动强度 \mathbf{j} ，根据麦克斯韦方程的准静态估计^[118]，所有电极的脑电位可通过如下公式得到

$$\mathbf{v}_\infty = \mathbf{K}\mathbf{j} \quad (2-1)$$

这里传递矩阵 \mathbf{K} 是基于无穷远参考^[119,120]。源活动和多通道电位间的关联协同是基于无穷远处的中立零参考。脑电正演模型是所有偶极子源活动单个时刻点的线性组合。给定头模型和电极配置，脑电电位由相同时刻点下的源活动决定。参考问题源自偶极子源活动几乎瞬间同时到达活跃电极和参考点，本章仅考虑单个时刻点。为减小特定源位置造成的偏差依次检测偶极子正演电位参考前后的误差。共对电极数 N_e 乘源个数 N_s 的标准脑电电位进行误差估计。由于(2-1)的线性可以相似地评价不同源活动任意组合条件下参考前后误差。

2.2.2 传感器电极噪声测试

实际记录的脑电信号中不可避免地引入电极测量噪声。噪声可能产生于各种未知的源，采用零均值多变量高斯分布仿真电极测量噪声 $\boldsymbol{\epsilon}$ 。因此(2-1)中脑电生成模型变为

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{v}}_\infty &= \mathbf{v}_\infty + \boldsymbol{\epsilon}, \boldsymbol{\epsilon} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_{N_e}) \\ SNR &= 10 \log_{10}(\|\mathbf{v}_\infty\|_2^2 / \|\boldsymbol{\epsilon}\|_2^2) \end{aligned} \quad (2-2)$$

这里， $\mathbf{0} \in \mathbb{R}^{N_e \times 1}$ ， $\mathbf{I}_{N_e} \in \mathbb{R}^{N_e \times N_e}$ 是单位矩阵；SNR 是无噪声脑电信号 \mathbf{v}_∞ 与电极噪声 $\boldsymbol{\epsilon}$ 的能量比例，单位为分贝 dB； $\|\cdot\|_2^2$ 指的是 ℓ_2 模的平方。

2.2.3 电极数与分布系统

这里研究 11 种电极数和 2 种电极分布，前后两者都可能影响脑电电位准确性。如图2-2所示，电极数 10、16、21、32、64、85、96、128、335 服从 10-x 分布，电极数 129、257 服从 GSN 电极分布。关于电极标号和三维笛卡尔坐标，10、16 和 21 通道的命名和坐标取自 10-20 电极分布^[106]；32、64、96 和 128 电极使用的 10-10 c 分布，取自 ActiCHamp128Ch 标准 (Brain Products Co. Ltd, 德国)；129、257 通道取自 HydroCel™ Geodesic Sensor Net E001 标准 (Electrical Geodesics, Inc., 美国)；64、85 通道分别用的是 10-10 n 分布、10-10 r 分布，335 通道的坐标取自 10-05 系统^[104]。

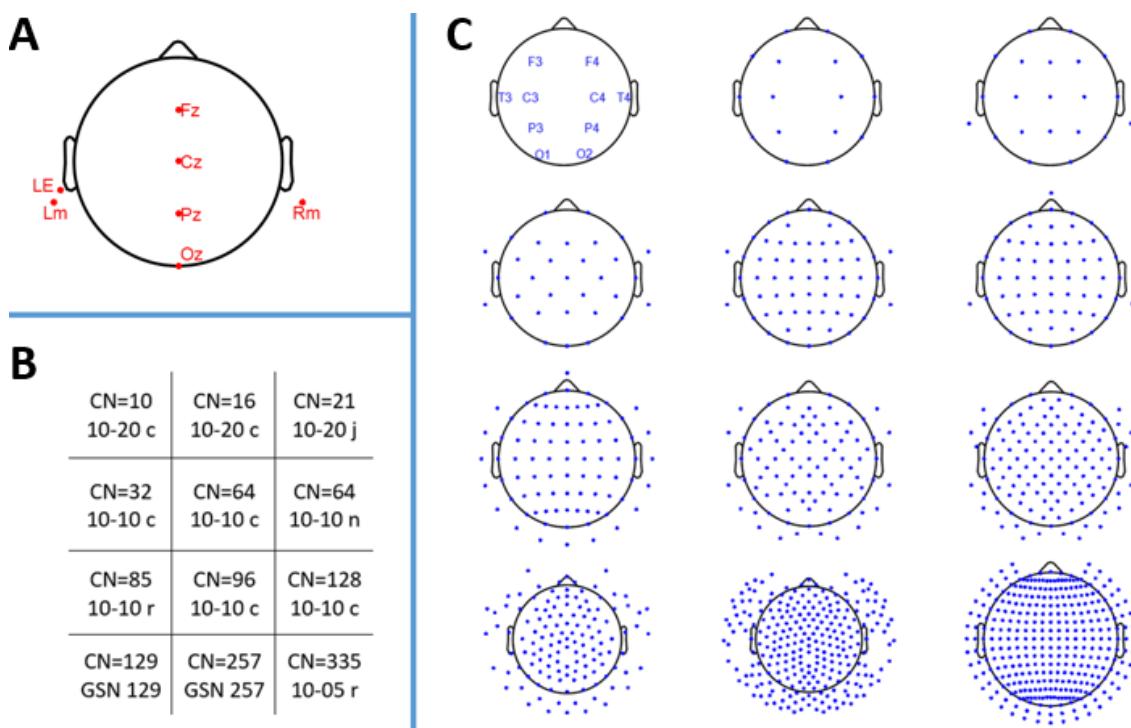


图 2-2 电极配置策略。A. 五种单极参考：LE、Fz、Pz、Oz、Cz 和左右乳突 (Lm, Rm)；B. 电极数 (CN) 和电极分布：10-20 c—临床使用的 10-20 系统；10-20 j—国际标准化 10-20 系统^[106]；10-10 c—商业 10-10 系统 (Brain Products Co. Ltd, 德国)；10-10 n—扩展^[107] 的标准 10-10 系统；10-10 r 和 10-05 r—论文^[104] 定义的 10-10 和 10-05 系统；GSN 129/257—研究^[109] 提出的 Geodesic Sensor Net 多边形放置系统。C. 电极分布地形图。

2.2.4 几种参考转换方法

所有的参考转换过程一般表示为

$$\mathbf{v}_r = \mathbf{T}\mathbf{v}_\infty \quad (2-3)$$

这里 \mathbf{v}_∞ 是无穷远参考下的脑电电位， \mathbf{T} 是特定参考下的转换矩阵。 \mathbf{v}_r 是转换为参考 r 时的脑电电位。

2.2.4.1 在线记录参考

单极参考的原理是从所有活跃电极减去单极物理参考电极的电位，即

$$\mathbf{T} = \mathbf{T}_r, \quad \mathbf{T}_r = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{f}^T, \quad \mathbf{f} = [0, \dots, 1, \dots, 0]^T \quad (2-4)$$

这里 $\mathbf{1} \in \mathbb{R}^{N_e \times 1}$ 是单位向量， $\mathbf{f} \in \mathbb{R}^{N_e \times 1}$ 是只有一个非零元 1 位于单极参考对应行，可能是左侧耳垂 LE、Fz、Pz、Oz 和 Cz 其中之一。

2.2.4.2 重参考技术

重参考是进一步变换已使用某种参考测量的脑电电位，在线记录参考已经固有地参与其中。

连接耳参考 (LM)

$$\mathbf{T} = (\mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{f}^T)\mathbf{T}_r, \quad \mathbf{f} = [0, \dots, 0.5, \dots, 0.5, \dots, 0]^T \quad (2-5)$$

这里 \mathbf{f} 是仅具有两个非零元 0.5 位于左右乳突对应行的零向量。

平均参考 (AR)

$$\mathbf{T} = (\mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{f}^T)\mathbf{T}_r, \quad \mathbf{f} = [1/N_e, \dots, 1/N_e]^T \quad (2-6)$$

这里 \mathbf{f} 的所有元是 $1/N_e$ 。

零参考 (REST) 将等式(2-1)和(2-4)代入(2-3)得到 $\mathbf{v}_r = \mathbf{T}_r \mathbf{K} \mathbf{j}$ 。根据等效偶极子源理论^[40, 111]，头表电位 \mathbf{v}_∞ 由实际源 \mathbf{j} 通过传递矩阵 \mathbf{K} 生成，也可通过等效源 \mathbf{j}_1 和传递矩阵 \mathbf{K}_1 得到，即

$$\mathbf{v}_\infty = \mathbf{K} \mathbf{j} = \mathbf{K}_1 \mathbf{j}_1 \quad (2-7)$$

这里 \mathbf{j}_1 可能是分布在二维皮层薄片栅格上覆盖所有实际偶极子在内的等效源，或与实际源重叠的三维分布源，或是坐标系统原点上的多极源^[111]。对于 REST，尽管实际源 \mathbf{j} 和传递矩阵 \mathbf{K} 未知，可用假设的等效源 \mathbf{j}_1 和相应的传递矩阵 \mathbf{K}_1 ^[40, 101]。

本章球面头模型和真实头模型分别用三维栅格上具有三正交方向的偶极子源和具有固定径向于皮层方向的皮层偶极子作为 \mathbf{j}_1 。因为脑电逆问题与参考无关^[7,121], \mathbf{j}_1 的近似估计是

$$\hat{\mathbf{j}}_1 = (\mathbf{T}_r \mathbf{K}_1)^+ \mathbf{v}_r \quad (2-8)$$

代入公式(2-8)和(2-3)到(2-7), 无穷远参考下的脑电电位 \mathbf{v}_∞ 可以近似重建为

$$\mathbf{v}_{REST} = \mathbf{K}_1 \hat{\mathbf{j}}_1 = \mathbf{K}_1 (\mathbf{T}_r \mathbf{K}_1)^+ \mathbf{T}_r \mathbf{v}_\infty \quad (2-9)$$

因此, REST 的参考转换矩阵是 $\mathbf{T} = \mathbf{K}_1 (\mathbf{T}_r \mathbf{K}_1)^+ \mathbf{T}_r$ 。

2.2.5 头模型扰动测试

随着 \mathbf{j}_1 与 \mathbf{j} 之间的等效, \mathbf{K}_1 从 \mathbf{K} 变换得到, REST 的效果依赖于头模型的准确度。假设 \mathbf{K}_1 近似于 \mathbf{K} , 我们感兴趣 REST 是否对头模型的扰动敏感。以前的研究主观改变电极位置^[50] 或通过改变传导率的方式^[40,101] 施加扰动。这里在 64 通道 (10-10 c 分布) 上重新检验这种主观扰动, 用 2 种头形状、11 种颅骨传导率和 5 种源方向的组合重新计算 $\tilde{\mathbf{K}}_1$ 作为扰动的 \mathbf{K}_1 , 详见小节2.3.7。

为更接近实际情况, \mathbf{K}_1 是对 \mathbf{K} 给定客观扰动的变种, 这种扰动来自于头模型、传导率、电极位置和其他实际中难以定量描述的未知因素。把等式 (2-1) 和等式 (2-9) 放在一起成为

$$\mathbf{v}_\infty = \mathbf{Kj}, \quad \mathbf{v}_{REST} = \mathbf{K}_1 (\mathbf{T}_r \mathbf{K}_1)^+ \mathbf{T}_r \mathbf{v}_\infty$$

理想情况下 \mathbf{K} 和 \mathbf{K}_1 都需用精确的头模型和电极分布计算得到。这里 \mathbf{K} 是用精确头模型和真正源活动计算得到, \mathbf{K}_1 是用扰动的头模型和假设等效源计算得到。为施加扰动误差引入零均值多变量高斯噪声 \mathbf{e}_1^d 到对应 \mathbf{K}_1 的 d^{th} ($d = 1, \dots, N_s$) 偶极子源的传递矩阵向量 \mathbf{k}_1^d ,

$$\tilde{\mathbf{k}}_1^d = \mathbf{k}_1^d + \mathbf{e}_1^d, \quad \mathbf{e}_1^d \sim N(0, \mathbf{I}_{N_e}), \quad SNR_1 = 10 \log_{10}(\|\mathbf{k}_1^d\|_2^2 / \|\mathbf{e}_1^d\|_2^2)$$

这里 SNR_1 指的是 \mathbf{k}_1^d 对噪声能量的比例, 单位为分贝 dB。

REST 的重建模型就转换为

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_\infty &= \mathbf{Kj} \\ \tilde{\mathbf{v}}_\infty &= \tilde{\mathbf{K}}_1 (\mathbf{T}_r \tilde{\mathbf{K}}_1)^+ \mathbf{T}_r \mathbf{v}_\infty \end{aligned} \quad (2-10)$$

这里变 \mathbf{K}_1 为 $\tilde{\mathbf{K}}_1$ 作为对头模型、传递矩阵的扰动。

2.2.6 物理因素评价指标

给定头模型，传递矩阵随电极数和电极分布而变化。通过设置单个偶极子源具有单位强度而其他源为零的神经源活动，多通道脑电电位数值上就等于对应该偶极子源的传递矩阵向量。因此脑电电位受到电极配置的影响。所有电极或某头表局部区域的电极相对误差可作为检查这种效应的一种指标。偶极子 d 生成的电位相对误差计算如下

$$re(d) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (\mathbf{v}_r(i) - \mathbf{v}_\infty(i))^2} / \sqrt{\sum_{i=1}^n (\mathbf{v}_\infty(i))^2}$$

这里 n 是全阵列电极数或某局部头皮区域上的电极数， \mathbf{v}_∞ 是某电极配置下正演出的脑电电位， \mathbf{v}_r 是具有某种参考的脑电电位。为避免源位置偏差，这里计算大量偶极子源群体水平的平均相对误差而非个体水平每个偶极子的相对误差。在整个源空间或某个感兴趣区域，相对误差 (RE) 重新定义为

$$RE = \frac{1}{N_d} \sum_{d=1}^{N_d} re(d)$$

这里 N_d 是整个源空间或某感兴趣源区域的偶极子个数。表示某因素关于偶极子位置鲁棒性的标准偏差 (SD) 计算公式是

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N_d-1} \sum_{d=1}^{N_d} (re(d) - RE)^2}$$

2.3 结果

比较参考变换前后的相对误差旨在发现采集的脑电电位如何受到感兴趣因素的影响。首先比较所有电极关于所有参考模态的相对误差，然后分析电极数和电极分布的效果，再总结偶极子源位置方向和电极噪声的相对误差比较结果，最后描述使用真实头模型时电极数因素的影响。特别说明 1. 两种头模型的分析按一致仿真流程进行；2. 由于两种头模型的结果十分相似，图2-3、2-4、2-6、2-7、2-8仅是三层同心球模型的结果，图2-5、2-9表示两种头模型关于电极分布和头模型扰动的比较结果。

2.3.1 参考模态的影响

图2-3颜色分级图表示八种参考模态所有电极电位的相对误差。只进行单极参考 (LE, Fz, Pz, Oz, Cz) 的相对误差大于 61.5%；LM 重参考后相对误差降低到 41%。AR 和 REST 使相对误差分别降低到约 17% 和 2.7%，得到更无偏的电位。这说明：

1. 重参考对矫正单极参考的较大失真效应不可或缺；2.REST 和 AR 比 LM 更优；3.REST 对矫正所有电极电位具有最优效果。围绕中心无穷远参考的八个地形图表示 257 电极数上参考模态的比较结果。中心是由五个皮层偶极子生成标准电位的分布和强度。参考变换后用与无穷远参考相同颜色尺度比较八种参考的效果。显然颜色改变相对大的在参考为 LE、Fz、Pz、Oz 和 Cz 的地形图上，表明在线记录参考对电位的失真效应，而底下的三种地形图表示离线重参考的矫正效应。

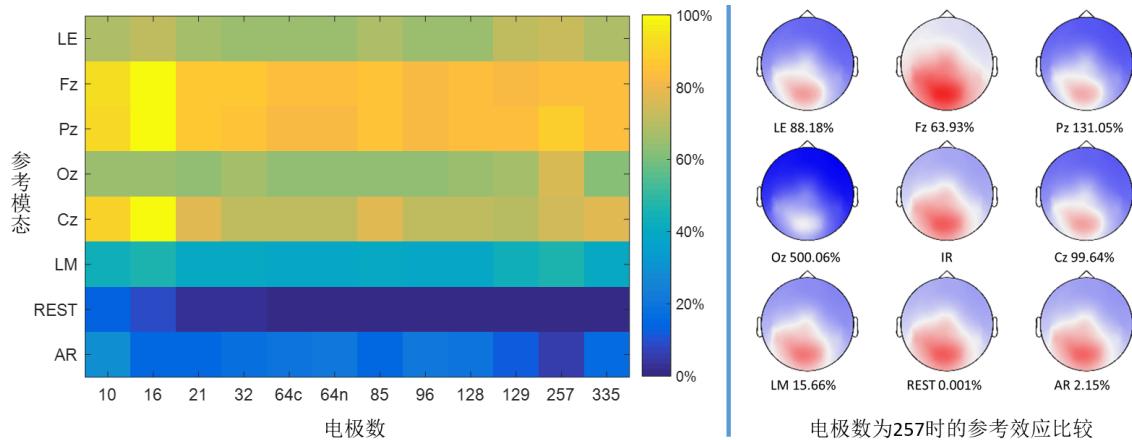


图 2-3 参考模态因素下的电势相对误差，64c 和 64n 分别指的是 10-10 c 和 10-10 n 电极分布下的 64 通道。相对误差 RE 是逐个激活 6407 个偶极子得到头表电位参考前后相对误差在所有偶极子上的均值；AR 和 REST 关于所有偶极子的标准偏差 SD 表示在 2-4 中；所有地形图颜色尺度相同。

2.3.2 电极数的影响

因为 REST 和 AR 远领先其他参考，从这一节开始重点比较二者，就稀疏阵列和致密阵列来评价电极数的效果。除所有电极 (AS) 相对误差外还计算部分区域电极相对误差。基于传统地形图拓扑，AS 被划分为额叶电极 (FS)、颞叶电极 (TS)、顶叶电极 (PS) 和枕叶电极 (OS)。图2-4中二维电极分布表示如何划分电极区域。由于左右颞叶电极对称，这里只考虑左侧颞叶。因为图2-4的 Y 轴是 \log_{10} 尺度，不论在所有电极上还是致密阵列的部分电极上，AR 具有比 REST 明显更高的相对误差。稀疏阵列的部分电极上 REST 的相对误差在 21 和 32 通道时还比 AR 小很多；10 和 16 通道电极数下，REST 的相对误差较大但还比 AR 要小。这说明 REST 能在十分稀疏的阵列中取得比 AR 更好的效果。REST 比 AR 相对误差较小不仅表现在所有电极还表现在部分电极，表明 REST 不受电极数影响对矫正脑电位总比 AR 更好。AR 的相对误差没有随电极数增多线性下降，意味着致密电极阵列未能改善 AR，电极数或电极密度对 AR 来说并不重要。基于物理假设，AR

的优势来自大量电极数和头表电极宽泛覆盖^[122], 该结果与基于物理假设的共识不一致。REST 的标准偏差总比 AR 的标准偏差小。关于电极数和头表区域的仿真中, REST 比 AR 表现更鲁棒。

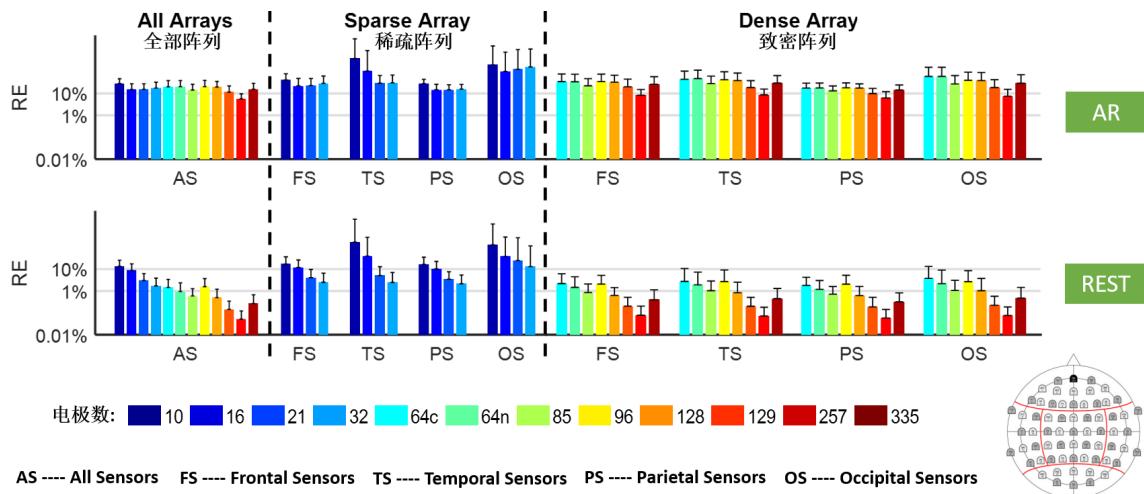


图 2-4 电极数因素下的电位相对误差。所有电极阵列: 10-335, 稀疏阵列: ≤ 32 , 致密阵列: ≥ 64 ; Y 轴显示在 \log_{10} 尺度。

2.3.3 电极分布的影响

图2-5表示 10-x 分布 (BP128、BP335) 和 GSN 分布 (EGI129、EGI257) 间的电位相对误差比较。每种分布都配准在球面或实际头模型表面便于观测每种配置的分布位置。BP128 和 BP335 分别按照 10-10 c 和 10-05 系统, 二者均只有头皮上表面区域被覆盖。相比, 除完全不同的电极放置准则, 更多区域如下巴和脖子也被 EGI129 和 EGI257 采样。图2-5中关于四种电极配置的相对误差对 s REST 分别是 0.50%、0.14%、0.05%、0.27% 和对 s AR 分别是 19.56%、11.50%、5.67%、15.65%。显然, 相对于 10-x 分布, GSN 分布的 REST 和 AR 都具有更低的相对误差。说明宽泛电极覆盖对 REST 有提升作用, 但主要对 AR 提升较大。BP128 与 EGI129 具有几乎一样多的电极数但电极分布不同, AR 的相对误差就从 19.56% 下降到 11.50%。但在 BP128 基础上增加 200 多电极形成 BP335, 后者具有十分高的空间采样和致密覆盖却发现 AR 的相对误差仅从 19.56% 略微下降到 15.65%。然而 EGI257 分布 AR 的相对误差减少到 BP335 相对误差的三分之一, 但前者仅比后者少大约 80 个电极。如果用真实头模型取代三层同心球面头模型, 以上结果不变。这说明 AR 的关键是宽泛电极覆盖而非电极数, REST 在较多电极数情况下比 AR 更优。

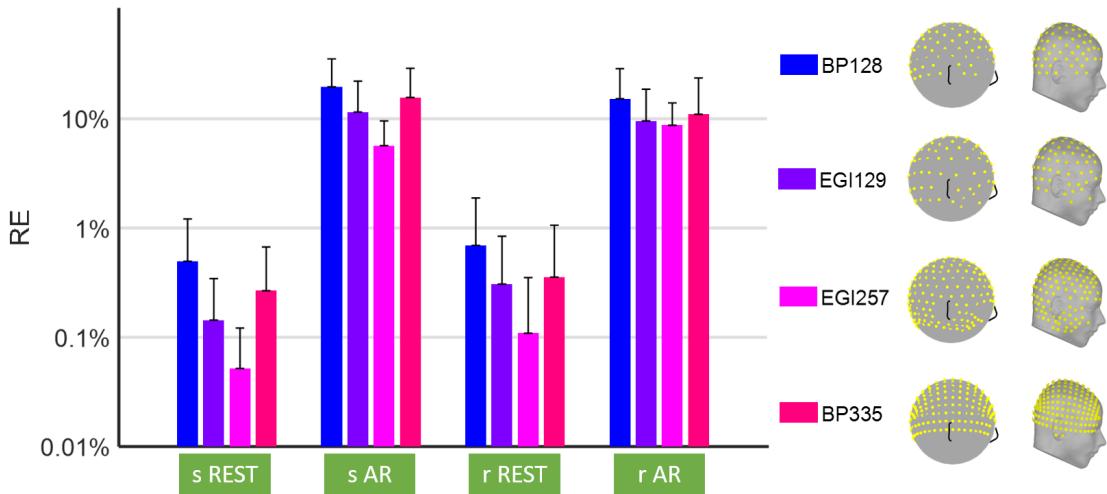


图 2-5 电极分布因素下的电位相对误差。RE 显示在 \log_{10} 尺度上，横轴上前缀 s 和 r 分别表示球面和真实头模型。BP128 和 BP335 符合 10-x 分布，EGI129 符合 GSN 分布。头表面黄点代表电极位置。

2.3.4 偶极子源位置的影响

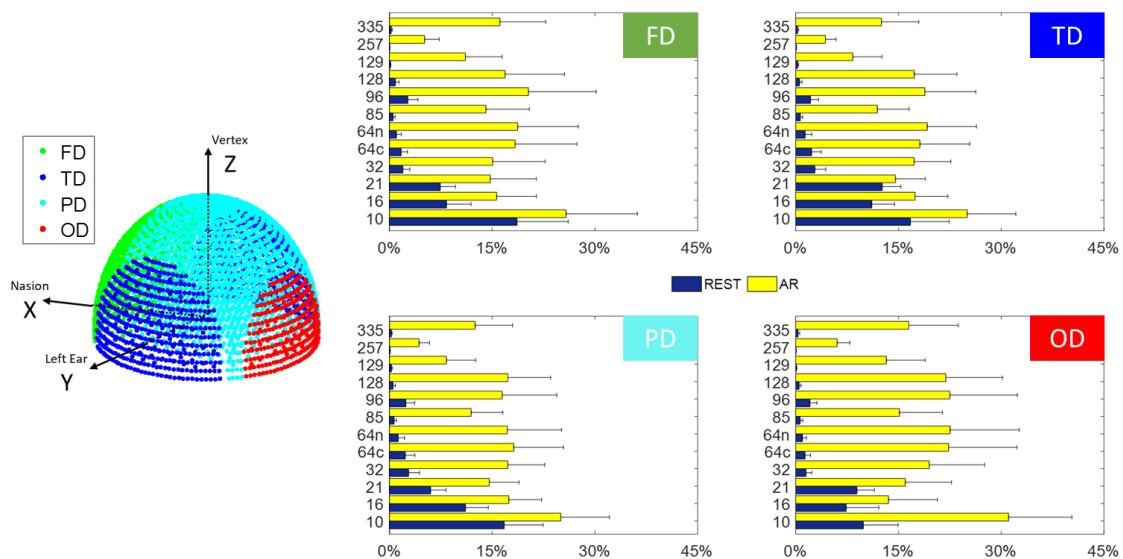


图 2-6 偶极子源位置因素下的电位相对误差。半球面表示三层同心球面模型下的源空间和坐标。XYZ 轴的方向分别是从圆心朝向鼻根、左耳、上边顶点。

给定电极配置和头模型，脑电电位仍受到偶极子位置影响。将 2600 个皮层偶极子和 1269*3 正交栅格偶极子按大脑体素分区划分为四个脑区。图2-6的半球面表示所有偶极子源怎样被划为额叶偶极子 (FD)、颞叶偶极子 (TD)、顶叶偶极子 (PD) 和枕叶偶极子 (OD)。图2-6的柱状图表示所有电极的电位相对误差但只是由单个感兴趣脑区生成的。FD、TD、PD 和 OD 生成的脑电电位相对误差顺次表示

在从左顶端到右下端柱状图中。REST 和 AR 的相对误差分别用蓝色和黄色表示。不论偶极子源分布哪个脑区，REST 总能产生比 AR 更小的相对误差。

2.3.5 偶极子源方向的影响

除了源位置，源活动方向可能对获取脑电电位准确率有较大影响。图2-7表示靠近皮层径向活动的偶极子或体素栅格偶极子沿着 XYZ 三正交方向其中之一活动产生的脑电电位相对误差。REST 和 AR 的相对误差在 X 和 Y 方向上并没有像 Z 方向上表现出相当大差异，但 REST 和 AR 在 Y 方向比 X 方向表现出更明显相似性。对于靠近皮层的径向偶极子，REST 和 AR 相对误差的差异程度似乎是 XYZ 三个方向上差异的折中。该结果可能和电极位置的空间对称性有关。注意到图2-2中如果把二维电极分布转换到球面或如图2-5的三维电极分布，左右电极区域完美对称，前后电极区域对称性很好但不完美，上下电极区域对称性特别差。偶极子源各方向的相对误差相似表明 REST 能鲁棒地矫正脑电电位。AR 在径向和 Z 方向比 XY 方向大得多的相对误差可能警示 AR 受到偶极子源活动方向的制约，可能只适合水平横断面偶极子活动的电位矫正。

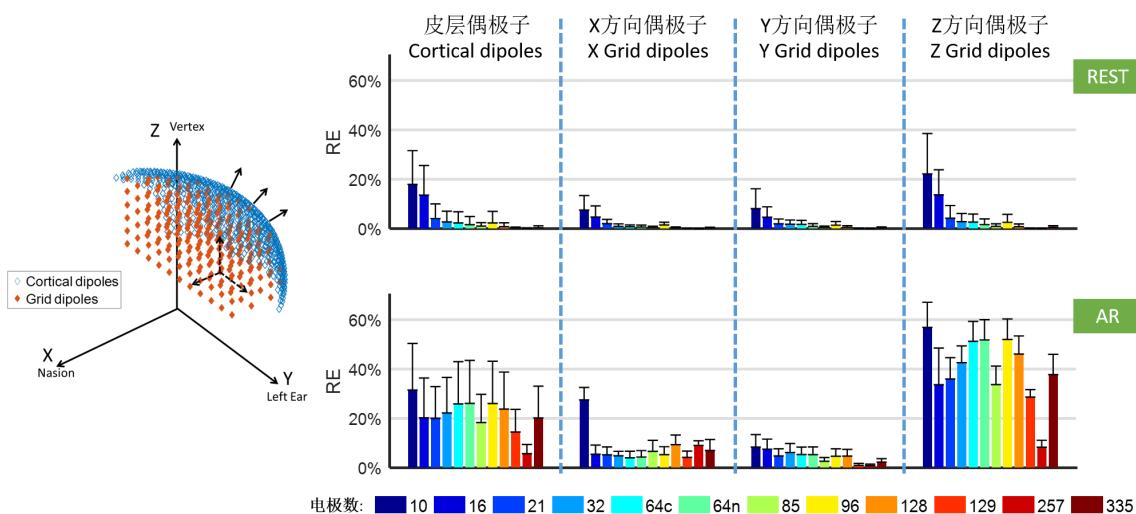


图 2-7 神经源活动方向因素下的电位相对误差。三维图形是部分偶极子的示例，其中蓝色菱形表示径向垂直于皮层的偶极子，红色菱形表示三正交方向的位于栅格顶点的偶极子。

2.3.6 传感器电极噪声的影响

图2-8表示 REST 和 AR 对于传感器电极噪声敏感性的比较。没有电极噪声的情况对应于 $SNR=Inf\text{dB}$ 。从砖红色到蓝色， SNR 分别是 40、30、20、10、8、4 和 2dB。相同颜色的标号相连描绘出相对误差随电极数的变化趋势。显然图2-8A 中

虚线的间隔比图2-8B的大，A中的虚线比B中低，除了SNR<20dB条件下257通道具有宽泛电极覆盖和SNR≤4dB所有情况时，AR在电极数21、64、96、257比REST好一点。这些结果表明1.REST可能比AR对传感器电极噪声更敏感；2.如果脑电噪声很小，REST还比AR更优；3.通过简单的平均可能起到去噪作用，AR可能适用更高噪声的情形。

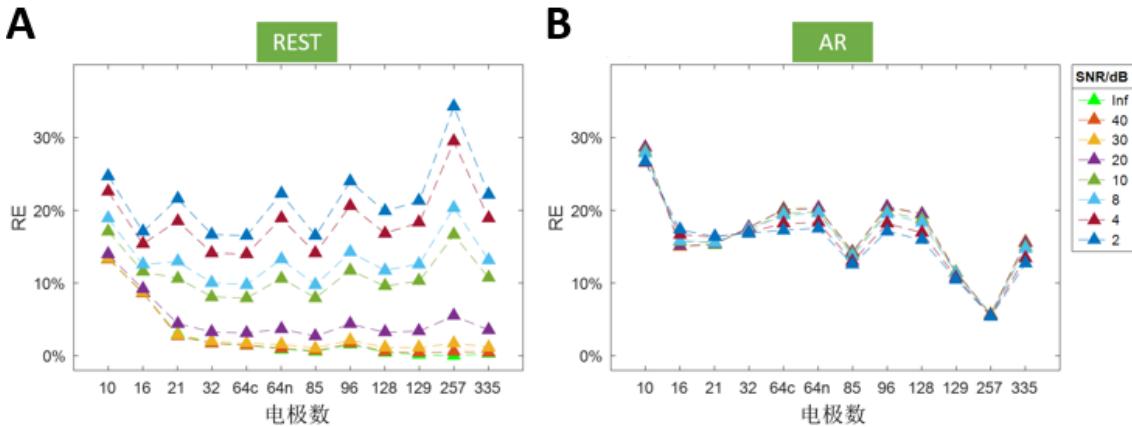


图 2-8 传感器电极噪声因素下的电位相对误差。不同颜色的标号对应不同的 SNR。

2.3.7 头模型的影响

图2-9A表示三层同心球模型s和ICBM152实际头模型r，这两种头模型下仿真分析流程相同。基于这两种头模型生成脑电电位条件下REST和AR相对误差比较如图2-9B所示。红色紫色虚线间大间隙证明所有电极数的 r_{REST} 依然比 r_{AR} 相对误差低得多。这表明REST的合理性可能不取决于头形状复杂度。为检查REST是否依赖头形状准确度、颅骨传导率和源空间配置情况，当被试的这三因素值均未知时无穷远参考下的脑电电位使用真实头形状、颅骨相对大脑传导率0.0125、如图2-9C的黑色条中的(1)所示的源配置，但REST重建脑电电位时使用的是各种因素的组合，如头形状可能是球形或真实的(s,r)、颅骨对大脑传导率设置为(0.0001、0.0005、0.0016、0.0032、0.0063、0.0125、0.025、0.05、0.1、0.5、1)，源空间配置如图2-9C中的(2)-(6)所示。显然，REST比AR的优势可在简单球面头形状、颅骨对大脑传导率为0.0001、源空间配置为(2)-(6)中不同情况都得到保持。REST的相对误差随仿真中对头形状、颅骨脑相对传导率、源空间配置的更好近似而减小。为模拟不精确头模型，引入噪声检查 r_{REST} 受到头模型扰动影响的结果如图2-9D所示。尽管有两倍(-3dB)的噪声引入到REST的传递矩阵 K_1 ， r_{REST} 仍比 r_{AR} 误差更小。这些结果表明REST对头模型的扰动不敏感，在使用不精确头模型时仍保持优势。

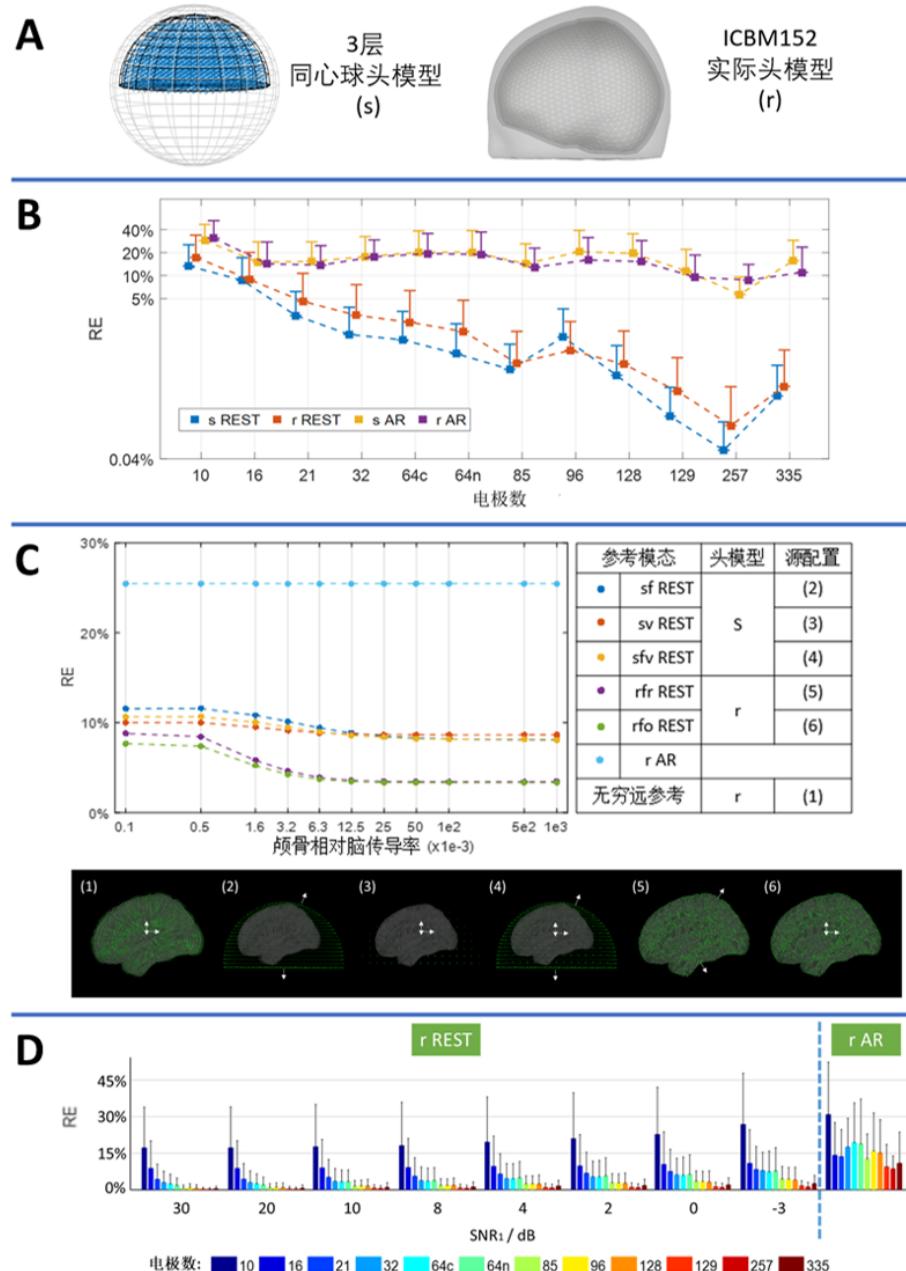


图 2-9 头模型因素的电位相对误差。A. 头模型; B. 不同头模型下 AR 和 REST 的相对误差; C. r REST 在 64c 电极分布采用与仿真不同的颅骨传导率、头形状、源空间作为扰动的结果; 黑色条表示 6 种源配置, 白色箭头表示偶极子的方向: (1)17 层体素和 15765*3 正交偶极子; (2) 等效分布源层 2600 个径向皮层偶极子和 400 个垂直水平断面偶极子; (3)1269*3 正交体素偶极子; (4) 是 (2) 和 (3) 的组合; (5)15002 径向皮层偶极子; (6)15002*3 正交皮层偶极子。前缀 s、r 表示头形状, f、v、fv 分别表示皮层、体素、皮层组合体素的偶极子, 第 3 个 r、o 指径向、正交方向; D. 对传递矩阵引入噪声作为扰动对 r REST 的影响。

2.4 讨论

以前的研究已注意到中立参考估计和电极分布对标准化脑电记录的重要性。最早可追溯到 1965 年，有研究比较双极、单极、平均参考的性能^[123]；D. Yao 提出 REST 来逼近无穷远参考^[40]；Q. Liu 发现高密度阵列对 AR 重要，实际头模型对 REST 很重要^[50]；10-20、10-10 和 10-5 系统是基于相对等分头表面电极位置的准则相继拓展出的^[105]。但还没研究同时考察多种可选的参考模态和各种各样的电极配置。本章全面探究了头表脑电电位如何受到参考模态、电极分布、电极数目、头皮电极区域、偶极子源位置和方向以及电极测量噪声和头模型的影响。

这里发现要用重参考矫正在线记录参考造成的脑电电位高度失真，REST 可能是一种比广泛使用的 AR 更有潜力的参考。对于电极数 REST 表现出比 AR 好很多的性能，不仅对全部电极而且对部分头表区域电极亦然。出乎意料的是 AR 不随电极数增多而改善，更加宽泛的电极覆盖对 AR 至关重要。这与以前的结果不一致，以前结果认为高密度阵列下 AR 的使用可能作为金标准^[124, 125]。无论偶极子源位置在哪，REST 都比 AR 误差更小。相比，AR 可能仅适合横断面朝向的偶极子源，但不论偶极子源如何朝向 REST 都较稳定。对电极测量噪声 REST 比 AR 有些敏感，但对一般情况都更优。真实头模型扰动并重复分析表示 REST 的优势在不太精确的头模型时也能保持。

这些结果可能表明 REST 能鲁棒地重建脑电电位，但 AR 受到电极覆盖区域和偶极子源方向的制约。二者的鲜明差异可从它们物理学的理论假设进行解释。AR 的假设是容积导体上的电位表面积分为零^[38, 39, 126]。最近研究结果表明真实头表面上积分可能不是零^[127]，因此头表面均匀采样的零积分假设不再是准确结论。另外，均衡的覆盖不切合实际，如放足够多的电极在面部、脖子和下巴以至于电位积分近似为零，但这正是 AR 的要求。头表面的下半部分难以如头皮一样做到致密覆盖。还有不均匀脑组织的各向异性传导率使表面电位积分不可能为零。本章 AR 的结果验证了 D. Yao 的讨论^[127]。相比，REST 用到等效源的物理事实作为内在桥梁，变换一种脑电参考到另一个。尽管实际神经源的求解不唯一，任何非无穷远参考下的脑电电位可借助等效源的唯一性来近似重建。实现 REST 最简单的方式是基于具有记录参考的传递矩阵用最小模解逆问题，再进行正演计算^[128]。本章研究扩展了 Q. Liu^[50] 的工作，主要采用较好构造的三层同心球头模型^[40]，结合各种参考模态和更多种电极配置。本章结果与 Q. Liu 的不同体现在以下三个方面：首先，AR 的主要因素是电极分布是否满足宽泛覆盖而非电极数目；其次，REST 比 AR 的优势存在于本章研究的所有电极数和电极分布；尽管 REST 依赖于头模型但其优势对头模型扰动不敏感。这是首个全面探讨参考模态和电极分布如何影

响脑电记录准确性的研究。这些结果可能为神经认知和临床定量脑电分析中使用最优参考提供建议。然而，本研究还存在一些不足。尽管采用边界元法^[129]建立实际的头模型，有限元法或者有限差分法^[130]提供比边界元法获得更准确颅骨传导率的可能性^[131, 132]。此外，本章脑电电位的准确性指的是电位相对误差，这种误差是基于容积传导的瞬时效应。然而，时空分析、时频分析甚至源成像也可能受到参考模态和电极分布的影响^[33, 34, 47, 48, 133–136]。

2.5 本章小结

本章系统研究了参考模态和电极配置因素如何影响脑电电势的准确性，发现无穷远参考和平均参考是两种有效的重参考方法，优于单极参考或者连接耳。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，发现零参考比平均参考更鲁棒地矫正失真的电势，平均参考的性能与电极数并无关系但受电极覆盖范围及偶极子源方向的制约。

第三章 参考问题的统一贝叶斯架构及模型选择

3.1 研究背景

尽管上一章系统分析了多种物理因素对定量脑电中参考效果的影响发现 REST 和 AR 相对较好，由于缺乏理论证据二者仍存在较大争议。本章拟提出无穷远参考脑电电位估计的统一贝叶斯线性逆问题架构，认为脑电参考估计可通过最大后验估计求解还可用模型指数评价参考模型的优劣。本章研究的共同统计学架构将为脑电参考问题提供崭新的数理统计学视角。脑电的两个主要缺陷，容积

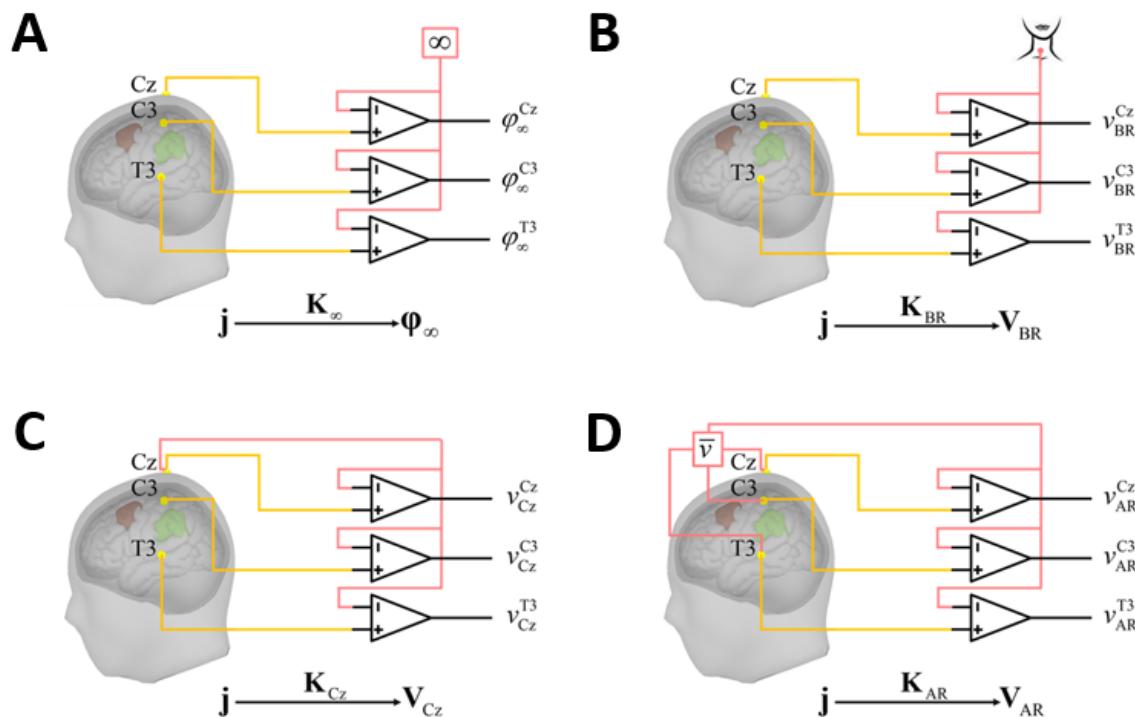


图 3-1 脑电参考问题图解。脑电记录测量的是活跃电极（黄点）和参考电极（红点）间的电位差。A. 无穷远处的参考点；B. 身体表面的电极，如脖子；C. 头表参考电极 Cz；D. 所有活跃电极电位的平均值作为平均参考。B-D 中的参考用以近似 A 中的无穷远参考。不同参考得到不同脑电波形，这就是脑电参考问题。注意神经源活动 j 相同，不同脑电波形 φ_{∞} 、 v_{BR} 、 v_{Cz} 、 v_{AR} 可理解为不同参考传递矩阵 K_{∞} 、 K_{BR} 、 K_{Cz} 、 K_{AR} 的结果。

传导效应造成的空间混叠和总基于某参考电势测量的固有不确定性^[9]很大程度上减少了定量探究脑电活动的能力。脑电记录的固有本质是两个位点的电势差。如图3-1所示，人们希望用活跃电极只记录部分脑组织产生的电活动信号，此时相对

于具有零活动的中立参考电极。有人认为参考电极应放在无穷远，记录到的电位记为 ϕ_∞ 。然而放置参考电极到无穷远好似天线引入大量环境噪声，实际中并不可行。一些研究尝试体表的参考电极以便脑电差分放大器能通过高共模抑制比消除环境噪声。但体表上并无中立的位点，这些提议也失败了。一种物理上中立的参考似乎遥不可及。

非中立参考具有贯穿整个处理步骤直到最终统计结果的影响。既然物理参考不可行，人们希望找到虚拟中立参考 ϕ_∞ 的统计学估计量。一种常用的虚拟估计量是图3-1D 所示的平均参考（AR），它基于：1. 内部只有电流源的球面上电势积分分为零^[30,31]；2. 头表可近似为球面；3. 中立参考可通过加权或平均所有电极的活动得到。这种重参考从所有通道信号减去这种平均信号。然而最近研究^[127] 发现真实头表面的电位积分不是零，撼动了平均参考的理论基础。一种更具有生物

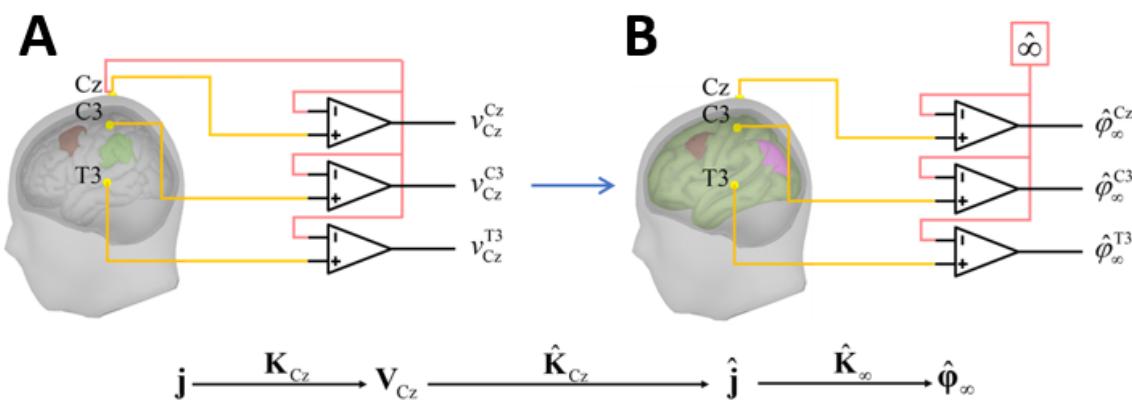


图 3-2 REST 参考变换图解。A. 参考到 Cz 测得的脑电电位 v_{Cz} , j 和 K_{Cz} 分别是实际的神经源活动和参考到 Cz 的实际传递矩阵；B. REST 先用估计的头模型计算传递矩阵 \hat{K}_∞ 再转换到 \hat{K}_{Cz} , 进而估计等效源 \hat{j} , 最后正演等效源活动近似得到无穷远参考下脑电电位 $\hat{\phi}_\infty$ 。

理学知识的 ϕ_∞ 虚拟估计量可通过图3-2所示的零参考 REST 得到^[40]。REST 采用头模型和等效源模型估计源活动然后投影源活动到电极上作为对无穷远参考的虚拟估计。REST 的早期工作是基于一种简单的球面头模型。脑电功率谱能量地形图^[47]、事件诱发电位成分峰值和潜伏期^[137] 高度依赖参考选择。研究^[138] 表明听觉视觉刺激诱发电位使用 REST 的头表统计参数成像比 AR 更接近 LORETA 的源定位结果。人们通过仿真得到一些关于 REST 令人鼓舞的结果。采用球模型仿真，研究^[48,52] 发现 REST 比 AR 得到更好的谱和相干估计。一些仿真和实际数据分析还发现 REST 采用真实头模型在头表地形图重建^[50]、功能连接^[54] 和双谱分析^[53] 上都具有更好效果。

尽管这些结果都支持 REST，哪种参考理论更优的问题仍然是激烈争论尚未克

服的难题^[37,139]。这是由于仿真研究尽管有用但不足以证明某种参考理论上的绝对优势。除了仿真，找到参考对实际数据最优拟合的证据十分必要。最优模型选择是现代统计学^[140]中较多研究的问题，可通过逼近贝叶斯模型证据^[44]的模型选择指数来解决。应用模型选择指数的必要前提是找到脑电参考问题的贝叶斯模型显式表达式。

本章首次将脑电参考问题表示为广义贝叶斯逆问题。这样得到：AR 和 REST 采用相同模型仅区别于无穷远处脑电电位空间协方差的先验，假设电极活动不相关得到 AR，如果电极活动是神经源活动经容积导体滤波而相关就得到 REST。该理论允许在一致贝叶斯统计架构下比较不同参考估计量。注意 REST^[40]仅是在理想无噪声情况下推出的。头表电极高度敏感使脑电数据可能具有相当低的信噪比^[141–144]，这种无噪声假设并不符合实际。一致的统计学架构允许用正则化技术处理噪声^[145,146]。这里发展出 REST 和 AR 的正则化版本，分别记为 rREST 和 rAR。AR 和 REST 是 rAR 和 rREST 正则化参数分别趋于零时的特例。

为避免按仿真模型求逆的错误^[147]，rREST 中所用容积传导模型应与正演仿真电位的模型不同。认识 REST 的容积传导模型匹配问题以避免仿真研究得到负阳性的错误结果。尽管仿真中 REST 使用等效源模型，容积传导模型匹配问题仍不可忽略^[35]。这里在一致统计架构下进行多种仿真比较 AR、REST、rAR、rREST 估计 ϕ_∞ 相对误差的性能差异，还在仿真中探究模型准则选择正则化参数的效果。借助古巴人脑计划项目中的 89 个被试的 MRI 和脑电数据仿真不同噪声程度的脑电作为基标准，研究表明估计无穷远参考的脑电电位时 rREST 误差最低，真实容积传导模型改进了 REST 和 rREST 的效果。实际应用中被试群体平均的传递矩阵和个体传递矩阵效果接近。基于广义交叉验证的正则化参数选择接近基标准的最佳参数选择。分析 89 个被试的静息态脑电一致得出 rREST 具有最优的模型指数。

3.2 统一参考估计量

3.2.1 广义脑电参考模型

脑电总是基于一种时变参考，常被建模为瞬时地从所有电极上减去一个常数。如果测量噪声和大脑信号不同源，可认为有两个不同的参考常数，一个相对于头表脑电信号，另一个相对于电极噪声。在线瞬时记录到脑电信号可表示为：

$$\nu = \phi - 1 \times \rho + \varepsilon - 1 \times \zeta \quad (3-1)$$

这里 ϕ 是采用中立参考的 N_e 通道干净脑电信号，即上面提到的 ϕ_∞ ，其分布是 $N(0, \Sigma_{\phi\phi})$ ； ε 是电极噪声，其分布为 $N(0, \sigma^2 I_{N_e})$ 。 ρ 和 ζ 分别是脑电信号 ϕ 和 ε 的参

考常量。假设 ρ 来自大脑源活动，但 ζ 可能来自大脑源、非大脑源或二者的混合。由于这些常数不确定， ν 的参考是未知变量。注意到 ϕ 和 ϵ 的其他统计概率分布也适于该架构。参考过程起到对脑电数据线性变换的作用，相当于对脑电数据矩阵左乘参考变换矩阵。假设参考变换矩阵为 $T = I_{N_e} - 1f^T$ ^[35]，参考变换可写作

$$\nu_r = T\nu = T(\phi + \epsilon) - (I_{N_e} - 1f^T) \times 1 \times (\rho + \zeta)$$

等式 $f^T 1 = 1$ 对所有的单极参考均成立，这些单极参考包括如 Cz、Fz、Oz 的在线记录参考、连接耳参考和平均参考。

因此，广义脑电参考模型为

$$\nu_r = T\phi + e, \quad e = T\epsilon \quad (3-2)$$

这里 r 指的是某种参考， T 是秩为 $N_e - 1$ 的矩阵。因此对 ϕ 的估计转换为欠定的广义线性逆问题。通过最大后验估计^[148] 或最大惩罚似然估计^[149] 得到目标函数：

$$l = (\nu_r - T\phi)^T \Sigma_{ee}^+ (\nu_r - T\phi) + \phi^T \Sigma_{\phi\phi}^+ \phi \quad (3-3)$$

对(3-3)求关于 ϕ 的偏导得

$$\hat{\phi} = (T^T \Sigma_{ee}^+ T + \Sigma_{\phi\phi}^+)^+ T^T \Sigma_{ee}^+ \nu_r \quad (3-4)$$

根据矩阵逆变换引理^[150,151]， $\hat{\phi}$ 重新表示为

$$\hat{\phi} = \Sigma_{\phi\phi} T^T (T \Sigma_{\phi\phi} T^T + \Sigma_{ee})^+ \nu_r \quad (3-5)$$

此表达式就是重建无穷远参考脑电电位的统一贝叶斯估计量。

为推出(3-5)的显式表达式，假设分布 $\Sigma_{ee} = \sigma^2 T T^T$ ， $\Sigma_{\phi\phi}$ 服从如下两种形式。

3.2.2 不相关的协方差先验

$$\Sigma_{\phi\phi} = \alpha^2 I_{N_e} \quad (3-6)$$

这意味着脑电信号 ϕ 具有所有电极间空间意义上的独立先验， α^2 是所有电极上脑电信号方差的均值。

将(3-6)， $\nu_r = T\nu$ 和 $\Sigma_{ee} = \sigma^2 T T^T$ 代入(3-5)得到

$$\hat{\phi} = T^+ T \nu / (1 + \sigma^2 / \alpha^2) \quad (3-7)$$

论文^[152]中附录证明 $\mathbf{T}^+ \mathbf{T} = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{1}^T/N_e$ 就是平均参考转换矩阵。定义电极噪声相对头表脑电信号比例为 $nsr_1 = \sigma^2/\alpha^2$, 同时定义 $\mathbf{T}_{ar} = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{1}^T/N_e$, (3-7)可写为

$$\hat{\phi} = \mathbf{T}_{ar} \mathbf{v} / (1 + nsr_1) \quad (3-8)$$

这就是正则化的平均参考 (rAR), 传统的 AR 是 rAR 当 $nsr_1 = 0$ 时的特例。

3.2.3 相关的协方差先验

$$\Sigma_{\phi\phi} = \mathbf{K}_\infty \Sigma_{jj} \mathbf{K}_\infty^T \quad (3-9)$$

该等式建立了所有电极上脑电电位的相关性, 这种相关性是由神经源活动经容积传导效应形成, 即假设 $\phi = \mathbf{K}_\infty \mathbf{j}$ 。 \mathbf{K}_∞ 是无穷远参考下的传递矩阵; \mathbf{j} 是神经源活动的主要电流密度, 服从分布 $\mathbf{j} \sim N(0, \beta^2 \mathbf{I}_{N_s})$; β^2 是多变量高斯信号 \mathbf{j} 的方差。

定义 $\mathbf{K}_r = \mathbf{T}\mathbf{K}_\infty$ 并代(3-9)入(3-5)得到

$$\hat{\phi} = \mathbf{K}_\infty \Sigma_{jj} \mathbf{K}_r^T (\mathbf{K}_r \Sigma_{jj} \mathbf{K}_r^T + \Sigma_{ee})^+ \mathbf{v}_r \quad (3-10)$$

该表达式就是重建无穷远参考的脑电电位估计量, 记为正则化的参考电极标准化技术 (rREST)。

可理解该参考变换过程为两个步骤:

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{j}} &= \Sigma_{jj} \mathbf{K}_r^T (\mathbf{K}_r \Sigma_{jj} \mathbf{K}_r^T + \Sigma_{ee})^+ \mathbf{v}_r \\ \hat{\phi} &= \mathbf{K}_\infty \hat{\mathbf{j}} \end{aligned}$$

其中步骤一采用传递矩阵 \mathbf{K}_r 求解逆问题, 该传递矩阵含有和脑电信号 \mathbf{v}_r 相同的参考, 步骤二正演计算理论的中立参考脑电电位。步骤一中的 $\hat{\mathbf{j}}$ 是同时求解线性逆问题和参考问题的标准形式。

定义电极噪声对大脑神经源活动信号比例为 $nsr_2 = \sigma^2/\beta^2$, 代 $\Sigma_{jj} = \beta^2 \mathbf{I}_{N_s}$ 和 $\Sigma_{ee} = \sigma^2 \mathbf{T}\mathbf{T}^T$ 到(3-10)得:

$$\hat{\phi} = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_r^T (\mathbf{K}_r \mathbf{K}_r^T + nsr_2 \mathbf{T}\mathbf{T}^T)^+ \mathbf{v}_r \quad (3-11)$$

这就是通过引入等对角线结构 Σ_{jj} 解逆问题来重建无穷远参考脑电电位的解。显然 REST^[40] $\hat{\phi} = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_r^+ \mathbf{v}_r$ 是(3-11)中 rREST 当 $nsr_2 = 0$ 的特例。表3-1归纳总结出脑电参考估计的统一贝叶斯架构。

3.3 参考比较

如表3-1所示，如果电极噪声为零或不采用正则化技术，AR 和 REST 分别是 rAR 和 rREST 的特例。本节转换广义参考模型到标准脊回归形式采用统计模型准则比较参考估计量。

广义参考模型	$\mathbf{v}_r = \mathbf{T}\boldsymbol{\phi} + \mathbf{e}, \mathbf{e} = \mathbf{T}\boldsymbol{\epsilon}$				
统一的参考估计量	$\hat{\boldsymbol{\phi}} = \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\phi}\boldsymbol{\phi}} \mathbf{T}^T (\mathbf{T} \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\phi}\boldsymbol{\phi}} \mathbf{T}^T + \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{ee}})^+ \mathbf{v}_r$				
$\boldsymbol{\phi}$ 的先验	$\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\phi}\boldsymbol{\phi}} = \alpha^2 \mathbf{I}_{N_e}$		$\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\phi}\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{K}_\infty \boldsymbol{\Sigma}_{jj} \mathbf{K}_\infty^T$		
对应解表达式	$\hat{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{T}_{ar} \mathbf{v} / (1 + nsr_1)$		$\hat{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{K}_\infty \cdot \boldsymbol{\Sigma}_{jj} \mathbf{K}_r^T (\mathbf{K}_r \boldsymbol{\Sigma}_{jj} \mathbf{K}_r^T + \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{ee}})^+ \mathbf{v}_r$		
\mathbf{j} 的先验			$\boldsymbol{\Sigma}_{jj} = \beta^2 \mathbf{I}_{N_s}$	$\boldsymbol{\Sigma}_{jj} \neq \beta^2 \mathbf{I}_{N_s}$	
传感器电极噪声	零	非零	零	非零	非零
参考命名	AR	rAR	REST	rREST	

表 3-1 脑电参考估计的统一贝叶斯架构。

3.3.1 标准回归形式

参考估计的目标函数(3-3)等价于广义脊回归形式^[153]:

$$\hat{\boldsymbol{\phi}}(\lambda) = \arg \min_{\boldsymbol{\phi}} \|\mathbf{v}_r - \mathbf{T}\boldsymbol{\phi}\|_M^2 + \lambda \|\mathbf{L}\boldsymbol{\phi}\|_2^2 \quad (3-12)$$

这里 $\lambda \geq 0$ 是正则化参数， \mathbf{L} 是正则化矩阵。这里称 λ 和 \mathbf{L} 的作用分别为参数正则化和结构正则化。脊回归是 Tikhonov 正则化的统计学名字^[154]。脊回归的广义与标准形式区别在正则化矩阵 \mathbf{L} 是否为单位阵、失匹配项是否为欧式模^[153]。重定义 $\boldsymbol{\phi}' = \mathbf{L}\boldsymbol{\phi}$ 转换正则化矩阵为单位阵同时 $\mathbf{e}' = \mathbf{D}^T \mathbf{U}^T \mathbf{e}$ (分解 $\mathbf{T}\mathbf{T}^T = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{U}^T$ 和 $\mathbf{S}^+ = \mathbf{D}\mathbf{D}^T$) 以转换失匹配项从 Mahalanobis 模为欧式模。最终标准脊回归形式为

$$\hat{\boldsymbol{\phi}}'(\lambda) = \arg \min_{\boldsymbol{\phi}'} \|\mathbf{v}'_r - \mathbf{T}'\boldsymbol{\phi}'\|_2^2 + \lambda \|\boldsymbol{\phi}'\|_2^2 \quad (3-13)$$

这里 $\mathbf{v}'_r = \mathbf{D}^T \mathbf{U}^T \mathbf{v}_r$, $\mathbf{T}' = \mathbf{D}^T \mathbf{U}^T \mathbf{T} \mathbf{L}^+$ 。然后， $\boldsymbol{\phi}'$ 关于 \mathbf{v}'_r 的后验均值是

$$\hat{\boldsymbol{\phi}}' = (\mathbf{T}'^T \mathbf{T}' + \lambda \mathbf{I}_{N_e})^+ \mathbf{T}'^T \mathbf{v}'_r \quad (3-14)$$

那么关于 $\boldsymbol{\phi}$ 的估计就是 $\hat{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{L}^+ (\mathbf{T}'^T \mathbf{T}' + \lambda \mathbf{I}_{N_e})^+ \mathbf{T}'^T \mathbf{v}'_r$ ，该等式等价于(3-11)。

3.3.2 模型选择准则

因为脊回归是一种线性估计量 ($\hat{\mathbf{v}}'_r = \mathbf{P}\mathbf{v}'_r$), $\mathbf{P} = \mathbf{T}(\mathbf{T}'\mathbf{T} + \lambda\mathbf{I}_{N_e})^+\mathbf{T}'$ 作为投影 (hat) 矩阵。残差平方和 (residual sum square error, RSS) 定义为

$$RSS = \sum_{t=1}^{N_t} \|\mathbf{v}'_{rt} - \mathbf{T}\hat{\boldsymbol{\phi}}'_t\|_2^2 \quad (3-15)$$

这里 \mathbf{v}'_{rt} 和 $\hat{\boldsymbol{\phi}}'_t$ 是 t^{th} ($t = 1, \dots, N_t$) 时间点的 \mathbf{v}'_r 和 $\hat{\boldsymbol{\phi}}'$, N_t 是整个脑电记录的时间点数。

基于(3-13)标准脊回归形式, 用模型选择指数广义交叉验证 (GCV) [153]、Akaike 信息准则 (AIC) 和 Bayesian 信息准则 (BIC) [44] 比较表3-1中的参考估计量。定义自由度

$$DF = \text{tr}(\mathbf{P}) = \sum_{i=1}^{N_e} \frac{s_i}{s_i + \lambda} \quad (3-16)$$

这里 s_i 是 $\mathbf{T}'\mathbf{T}$ 的特征值。因为脑电参考相当于单个时刻点所有电极上加减一个时变常数, 这种瞬时效应造成时域动力学失真。为探究参考差异将模型选择指数从单时刻点近似推广到全局记录。预定义 $N_{et} = N_e N_t$, GCV、AIC 和 BIC 可表示为

$$GCV(\lambda) = RSS/(N_{et} - DF)^2 \quad (3-17)$$

$$AIC(\lambda) = N_{et} \log(RSS/N_{et}) + N_t \cdot 2 \cdot DF \quad (3-18)$$

$$BIC(\lambda) = N_{et} \log(RSS/N_{et}) + N_t \cdot DF \cdot \log(N_{et}) \quad (3-19)$$

注意到单个时刻点下 GCV、AIC 和 BIC 分别是(3-17)、(3-18)和(3-19)在 $N_t = 1$ 时的特例。

3.3.3 正则化参数

正则化参数 λ 平衡了数据模型拟合效果与无穷远参考下脑电信号的先验约束。人们可能尝试迭代交互估计层级贝叶斯超参数 [155, 156]。但这可能对 rREST 有效对 rAR 却不奏效, 因为 rAR 中的噪声项会因独立相同协方差先验被同化为(3-7)中的干净脑电信号。AR 的非凸目标函数无法收敛到全局或局部最优点。这里采用搜索策略探究 DF、GCV、AIC 和 BIC 如何随 λ 变化 [145]。方法是画出 DF 随 λ 以及 GCV、AIC 和 BIC 随 DF 的变化曲线。(3-8)和(3-11)的理论结果表明 rAR 的最优 λ 接近 nsr_1 , rREST 的接近 nsr_2 。容积传导效应相当于低通时空滤波, 会导致 $nsr_2 \ll nsr_1$ [39, 125, 157, 158]。假设 rREST 信噪比区间是 [35, 10]dB, rAR 的信噪比区间是 [30, -10]dB, 用采样算法随机生成 1000 个 λ , 对于 rREST 和 rAR 分别从 $10^{-3.5}$ 到 0.1 和从 10^{-3} 到 10。

为比较参考估计量，在仿真中设最优正则化参数，该参数下得到相对于基准电位的最小误差。还能比较模型选择准则 GCV、AIC 和 BIC 选择正则化参数的效果。因为基准脑电数据在实际脑电数据分析中未知，找到合适 λ 更困难，当模型选择准则达到全局最优时的参数 λ 视为真实脑电数据中该模型选择准则的最优 λ 值。

研究^[40]建议使用 REST 时避免采用正则化参数以免丢失高频信息。论文^[101]中提出使用 REST 时可采用截断奇异值的方法抑制电极噪声。因此本章先验地选择 REST 中推荐的截断参数 0.05，但在 rREST 中仍采用模型选择准则。

3.3.4 正则化矩阵

正则化矩阵 \mathbf{L} 的选择依赖于无穷远电位的先验协方差结构。如表3-1所示 AR 和 rAR 的先验协方差是 $\Sigma_{\varphi\varphi} = \alpha^2 \mathbf{I}_{N_e}$ ，REST 和 rREST 的先验协方差是 $\Sigma_{\varphi\varphi} = \mathbf{K}_\infty \Sigma_{jj} \mathbf{K}_\infty^T$ 。因此 \mathbf{L} 的选择是：

对于 AR 和 rAR， $\mathbf{L}_{ar} = \mathbf{I}_{N_e}$ ；

对于 REST 和 rREST，

$$\mathbf{L}_{rt} = [(\mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_\infty^T)^+]^{1/2} \quad (3-20)$$

\mathbf{K}_∞ 的详细讨论见下一节。 \mathbf{L}_{rt} 中生物物理信息的正则化程度与传递矩阵对容积传导模型的近似程度正相关。

3.3.5 容积传导模型

无论仿真脑电还是真实脑电都可理解为从传递矩阵得到，本节研究 rREST 可能涉及到的容积传导模型匹配问题，rREST 的传递矩阵多大程度上可能偏离实际真实传递矩阵。几种传递矩阵是频繁采用的标准球形传递矩阵（SLF）、最精确的基于个体被试 MRI 结构数据的个体传递矩阵（ILF）和被试群体平均的传递矩阵（ALF）。因仿真中可知源是否激活，这里还研究个体被试稀疏源的传递矩阵（sILF）。

3.3.5.1 球形传递矩阵（SLF）

\mathbf{K}_∞^s 基于三层同心球面模型生成，三层分别是大脑皮层、颅骨、头表，相对传导率分别为 1、0.0125 和 1，头皮和颅骨内外表面相对半径分别是 1.0、0.87 和 0.92。源空间由 2600 个均匀垂直于皮层表面半径为 0.86 的离散偶极子和 400 个均匀垂直于 $z = -0.076$ 的水平断面偶极子组成。这里传导率、半径和坐标值都不是实际测量值而是层层间传导率、半径的相对比例，以及单位球面空间中的坐标值^[35,40]。

3.3.5.2 个体传递矩阵 (ILF)

\mathbf{K}_∞^i 通过归一化定义为

$$\mathbf{K}_\infty^i = \mathbf{K}_\infty^{iraw} / [\text{tr}(\mathbf{K}_\infty^{iraw} \mathbf{K}_\infty^{irawT})]^{1/2}$$

这里 \mathbf{K}_∞^{iraw} 是与古巴人类脑影像计划^[159–162]中接受脑电采集的第 $i^{th} = 1, \dots, N_b$ 被试相匹配的原始个体传递矩阵。原始的个体传递矩阵通过基于分割结构 MRI 数据为大脑皮层的 CIVET 流程^[163]和有限元方法估计得到。大脑皮层表面由 6003 个顶点和 11998 个面组成。总共 6003 个偶极子源分布在各个顶点并垂直于皮层表面。对不同被试个体的传递矩阵归一化便于进行被试间组分析。

3.3.5.3 平均传递矩阵 (ALF)

\mathbf{K}_∞^a 是 N_b 个被试的所有归一化个体传递矩阵的平均，表示为：

$$\mathbf{K}_\infty^a = \frac{1}{N_b} \sum_{i=1}^{N_b} \mathbf{K}_\infty^i$$

3.3.5.4 稀疏化个体传递矩阵 (sILF)

只有仿真可知源的稀疏度所以只在仿真中使用，先转换为个体传递矩阵 (ILF) 再通过如下计算获得

$$\mathbf{K}_\infty^{si} = [\mathbf{K}_\infty^{iraw} \circ \mathbf{W}_i] / [\text{tr}(\mathbf{K}_\infty^{iraw} \circ \mathbf{W}_i \mathbf{W}_i^T \circ \mathbf{K}_\infty^{irawT})]^{1/2}$$

这里 \circ 是矩阵的 Hadamard 积； \mathbf{W}_i 是和 \mathbf{K}_∞^{iraw} 有相同大小的二值权重矩阵；在未激活的神经源对应列的元素权重为零，其它列为 1。仿真中两个小块的位置信息被引入到 rREST 对待估计无穷远参考下脑电电位的空间协方差中，而非采用 ℓ_0 或 ℓ_1 来稀疏大脑神经源信号 \mathbf{j} ，设个体传递矩阵中对应非激活源的元素为零以间接约束大脑神经源信号。

3.4 结果

3.4.1 仿真比较与模型选择

3.4.1.1 脑电生成

仿真思路是按如下正演计算公式：

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_r &= \mathbf{T}\boldsymbol{\varphi} + \mathbf{T}\boldsymbol{\varepsilon}, \boldsymbol{\varphi} = \mathbf{K}_\infty^{iraw} \mathbf{j} \\ SNR &= 10 \log_{10}(\alpha^2 / \sigma^2) \end{aligned} \tag{3-21}$$

这里 ν_r 是基于单极参考仿真出的脑电电位；不失一般性，线性结合向量 $f = [0, \dots, 0, 1]^T$ 除最后一个元素为 1 其他均为零；如图3-3所示神经源 j 中两个源块包含 150 个激活偶极子，满足四阶双变量自回归模型；信噪比 SNR 是头表脑电信号与传感器电极噪声方差之比，以分贝 dB 为单位。用古巴人脑计划数据库中的 89

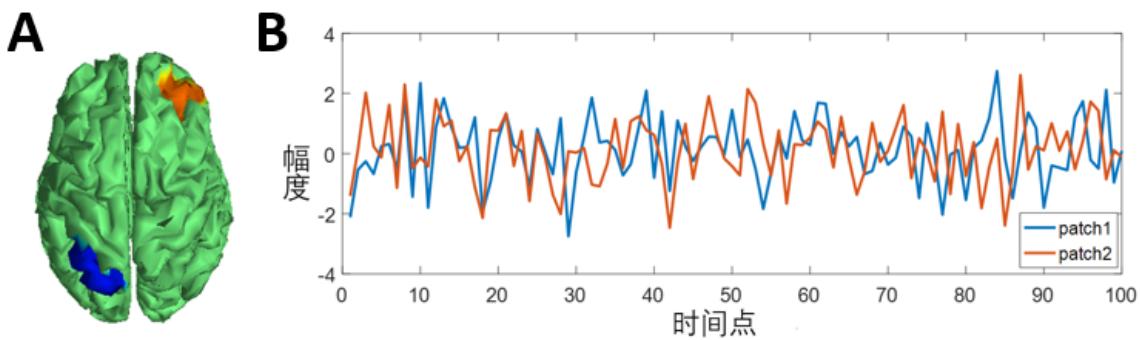


图 3-3 仿真脑电所用的神经源活动示意。A. 两个神经源块的位置；B. 两个神经源块的神经活动。

个被试的个体传递矩阵 K_{∞}^{iraw} ，仿真每组脑电数据是 89 被试 \times 58 通道 \times 5120 时刻点。共仿真得到数据集 A：4 组数据，信噪比 SNR 组内相同组间不同，数据集 B：1 组数据，SNR 对所有被试都不同。仿真给出基于中立无穷远参考的脑电电位基标准，这样能用脑电电位误差直观比较参考效果。每个被试脑电数据的相对误差定义为

$$RE = \|\hat{\phi} - \phi\|_F^2 / \|\phi\|_F^2 \quad (3-22)$$

这里 ϕ 是仿真脑电电位基标准， $\hat{\phi}$ 是参考估计出的脑电电位。

3.4.1.2 参考估计量的相对误差

仿真数据集 A 中具有 4 组数据，SNR 分别为 20、8、4、2dB。图3-4中 A-D 表示 REST 和 rREST 的相对误差，分别对应四种传递矩阵的情况 (SLF、ILF、ALF 和 sILF)。黑绿红蓝柱状图分别表示 AR、rAR、REST 和 rREST 的相对误差。从图3-4A-D 的柱状图可看出正则化参考 rAR、rREST 的相对误差总小于传统参考 AR、REST 的相对误差。用非配对型 t 检验检查非正则化参考 AR、REST 与正则化参考 rAR、rREST 间的差异。图3-4E 列出 AR 与 rAR 间的统计显著性 p 值及使用各种传递矩阵时 REST 与 rREST 间的显著性水平。除 AR 与 rAR 在 SNR=20dB 时，p 值都非常小 ($< 1e-7$)。采用正则化，从 REST 到 rREST 的相对误差下降比 AR 到 rAR 的下降更明显。尤其是使用稀疏化个体传递矩阵正则化比球面传递矩阵、个体传递矩阵、被试平均的传递矩阵更有效。这是因为引入神经源活动的稀疏先

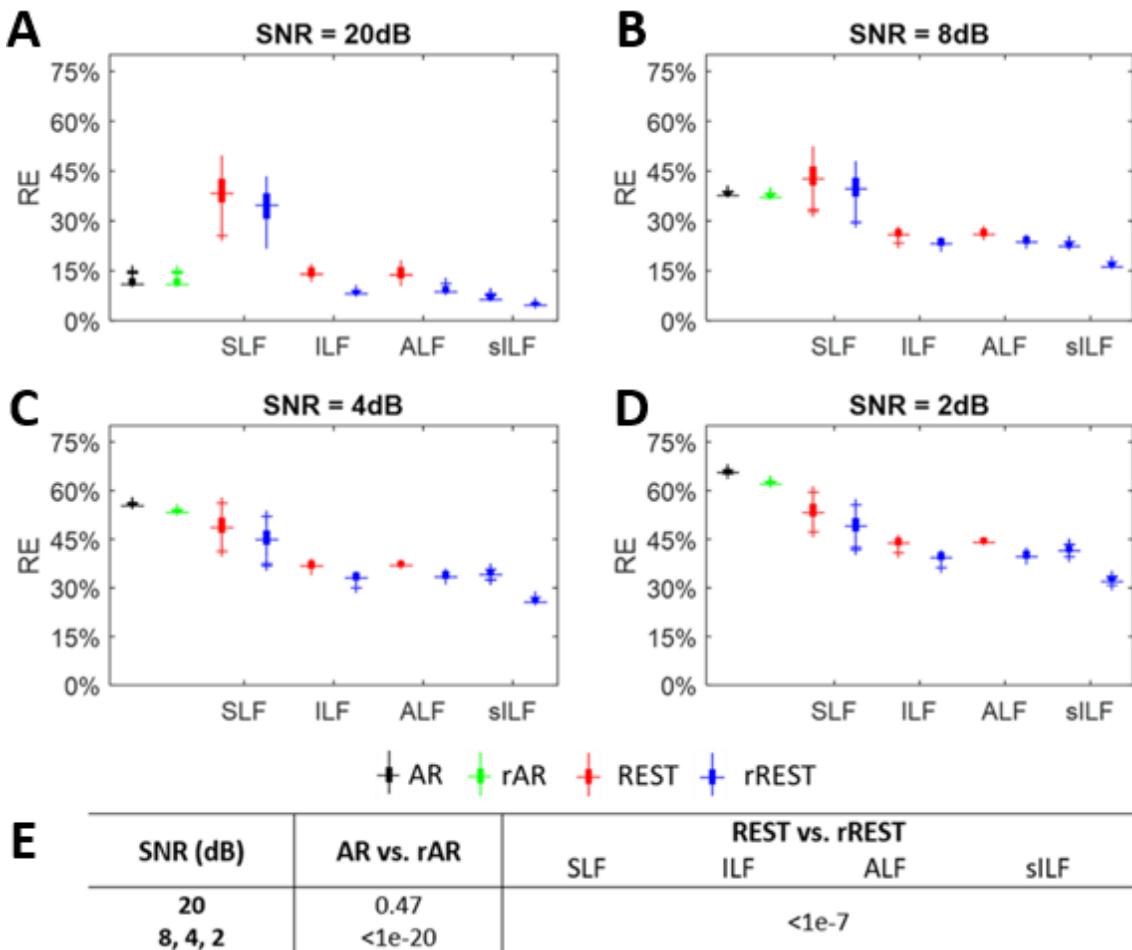


图 3-4 参考估计量的相对误差。A-D. 用柱状图表示信噪比为 20、8、4 和 2dB 时电位相对误差；REST 和 rREST 中测试的容积传导模型包含球面传递矩阵 (SLF)、个体传递矩阵 (ILF)、被试群体平均传递矩阵 (ALF) 和稀疏化个体传递矩阵 (sILF)；E. 不同信噪比和传递矩阵情况下传统参考 (AR, REST) 和正则化参考 (rAR, rREST) 间的统计 p 值。

验信息到协方差结构中。相比，使用最简单的球面传递矩阵，当 SNR=20 或 8dB 时 rREST 的相对误差似乎比 AR 大，在所有参考中 REST 最差。把稀疏化个体传递矩阵的相对误差和球面传递矩阵时 rREST 的相对误差与球面传递矩阵 REST 的相对误差比较，且所有测试 λ 中得到最小相对误差那个为最优 λ ，发现使用恰当协方差进行结构正则化比选择最优 λ 进行参数正则化更有效。稀疏化个体传递矩阵 rREST 的相对误差比其他所有参考相对误差都小，意味着结构正则化结合参数正则化会达到最优效果。另外引入更大传感器电极噪声使 SNR 从 20dB 降低到 2dB，rAR 的相对误差从少于 15% 增加到高于 60%，相比除去球面传递矩阵的情况，rREST 的相对误差从 4.1% 增加到 40%。这些结果表明：1. 除了 AR 和 rAR 在

SNR=20dB 时, AR、rAR 和用球面传递矩阵的 REST 和 rREST 无法重建无穷远参考下的脑电信号, 此时相对误差很大; 2.REST 和 rREST 依赖容积传导模型; 3. 更严格的正则化 rREST 取得更好效果; 4. 被试群体平均传递矩阵 REST 和 rREST 的相对误差达到和被试个体传递矩阵几乎一致的效果; 5.rAR 可能没有去噪效果。总之, 当 SNR 非常高 ≥ 20 dB 时 AR 和 rAR 可作为 rREST 的替代选择, 但有接近准确容积传导模型时 rREST 应作为估计无穷远参考脑电电位的首选。

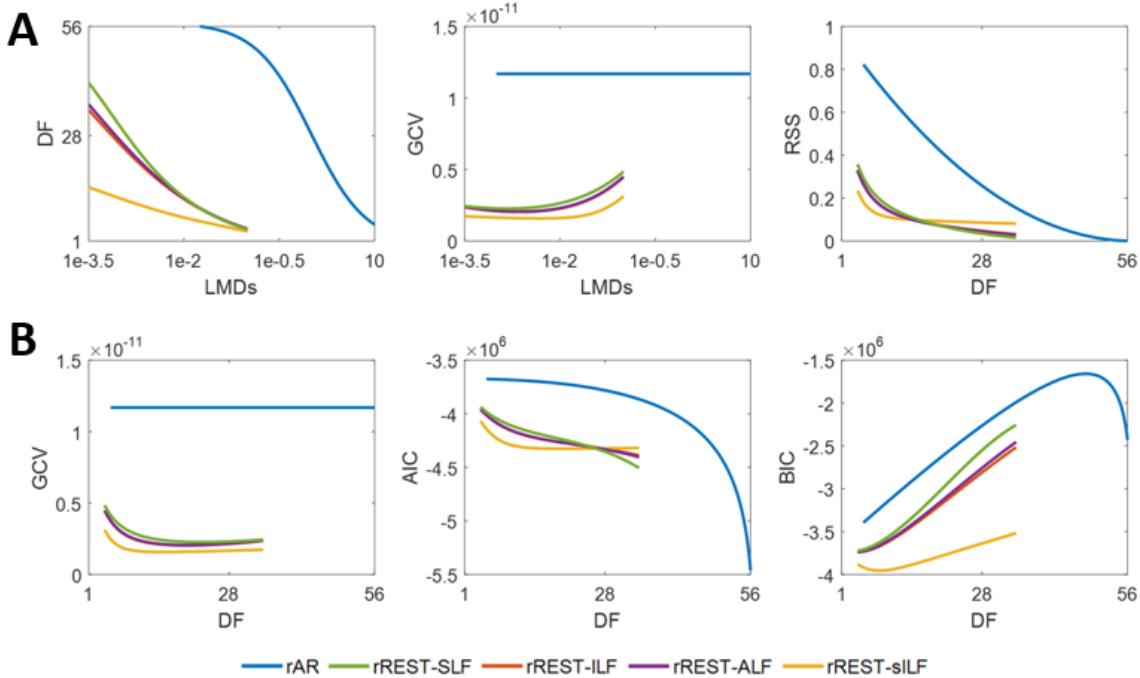


图 3-5 用仿真数据进行模型选择。DF、RSS、GCV、AIC 和 BIC 是利用不同头模型仿真出 89 例脑电数据上的平均结果, 每一例脑电数据的信噪比不同, 信噪比范围 [5, 20]dB。A. DF 和 GCV 随 LMD 的变化曲线, RSS 随 DF 的变化曲线; B. 随 DF 变化的模型准则曲线 (GCV、AIC 和 BIC)。DF: 自由度, RSS: 残差平方和, GCV: 广义交叉验证, AIC: Akaike 信息准则, BIC: Bayesian 信息准则, SLF: 球形传递矩阵, ILF: 个体实际传递矩阵, ALF: 个体实际传递矩阵的平均, sILF: 稀疏化个体传递矩阵。

3.4.1.3 用仿真数据进行模型选择

这里仿真数据集 B 进行模型选择, 数据集 B 中 89 个样本被设置均匀分布在 [5, 20]dB 的 SNR 值以模拟实际脑电记录中被试间的不同噪声程度。图3-5中结果允许通过模型准则选择最优参考。自由度 DF、残差平方和 RSS 以及模型选择准则 (GCV、AIC、BIC) 是 89 个数据样本逐一关于所有检测正则化参数 λ 的平均。图3-5A 中曲线表示 DF 和 GCV 如何随 λ 变化以及 RSS 如何随 DF 变化。容易看出

rREST 的 DF 总比 rAR 的 DF 小。这意味着 rREST 比 rAR 采用更简单模型重建无穷远参考下的脑电信号但采用更切合实际的先验信息进行正则化。rREST 比 rAR 低的 RSS 表明 rREST 重建的脑电信号相对于 rAR 重建的脑电信号更接近于仿真基标准。图3-5B 的曲线表示模型选择准则 (GCV、AIC、BIC) 随着 DF 变化。显然 rREST 的模型选择准则总比 rAR 小。普遍更低的模型选择准则值给出 rREST 比 rAR 更优的证据。

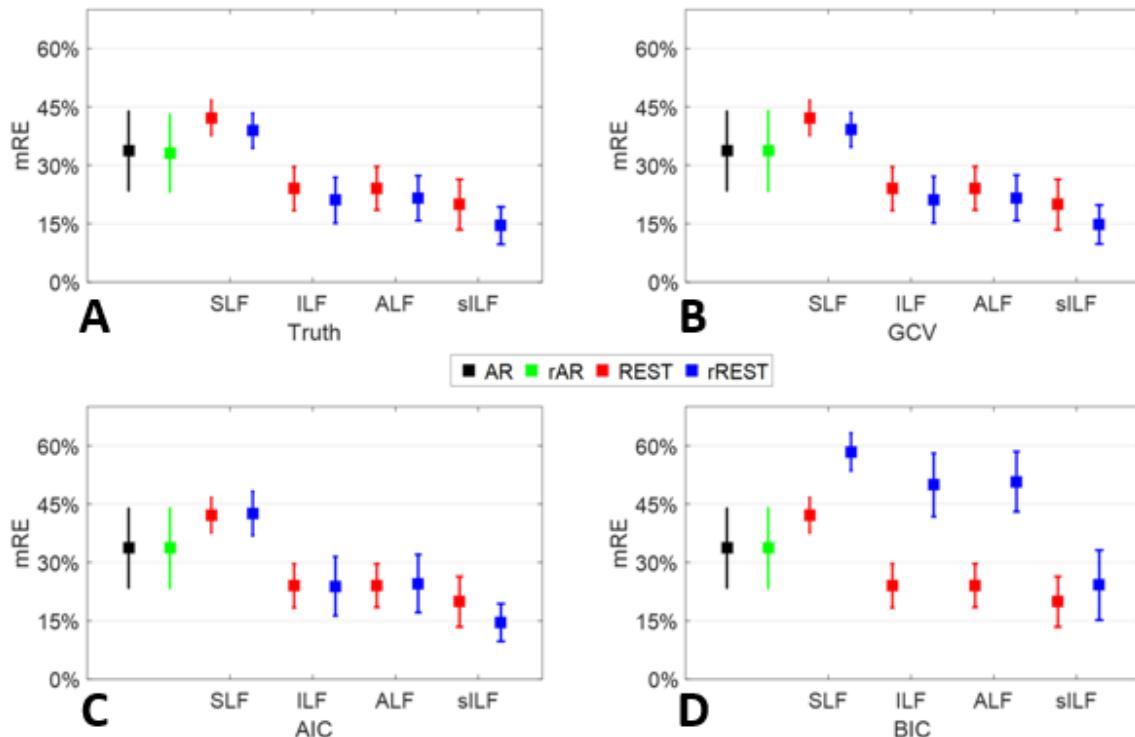


图 3-6 正则化参数选择。每个方形和误差条 (error bar) 是用不同信噪比和头模型仿真的 89 例脑电数据上误差和标准偏差在 89 例被试间的平均。A. 用最小相对误差选出的最优 λ 值作为基准的结果，B-D. 分别用最小 GCV、AIC 和 BIC 值选出 λ 值的结果。

3.4.1.4 正则化参数

选择最优化正则化参数 λ 对 rREST 至关重要。图3-6表示模型选择准则 GCV、AIC 和 BIC 选出的 λ 和基标准正则化参数的接近程度，基标准正则化参数由基于仿真数据集 B 参考前后相对误差最小的准则选出。被试个体上通过基标准和模型选择准则识别出最优 λ 。图3-6B-D 中平均相对误差 (mRE) 和标准偏差和图3-6A 相比发现 GCV 得到与基标准几乎一致的结果，说明 GCV 是正则化参数选择的最优化准则。AIC 不如 GCV，因为除稀疏化个体传递矩阵 rREST、正则化参考 (rAR, rREST) 具有和普通参考 (AR, REST) 相同或更大的平均相对误差和标准偏差；BIC

最不适于选择正则化参数，因为所有的正则化参考得到比传统参考(AR、REST)更大的平均相对误差和标准偏差。

3.4.2 用真实数据进行模型选择

这里用古巴人脑计划数据库中89个被试的脑电数据比较参考估计量。脑电记录实验经过相关伦理道德委员会的批准，被试都签有知情同意书。脑电采集使用10-10电极放置系统58通道，采样率200Hz，每个被试在交替睁闭眼的静息状态下记录2.5到5分钟。图3-7是真实脑电数据示例。为在所有被试上比较参考效果，脑电数据进行归一化： $\nu_r = \nu_r^{raw} / \| \nu_r^{raw} \|_F$ 。对每个被试数据分别用被试个体传递矩阵、稀疏化个体传递矩阵、平均传递矩阵和球面传递矩阵进行REST变换，并计算GCV、AIC和BIC模型选择准则。模型选择准则又在89个被试间进行平均。

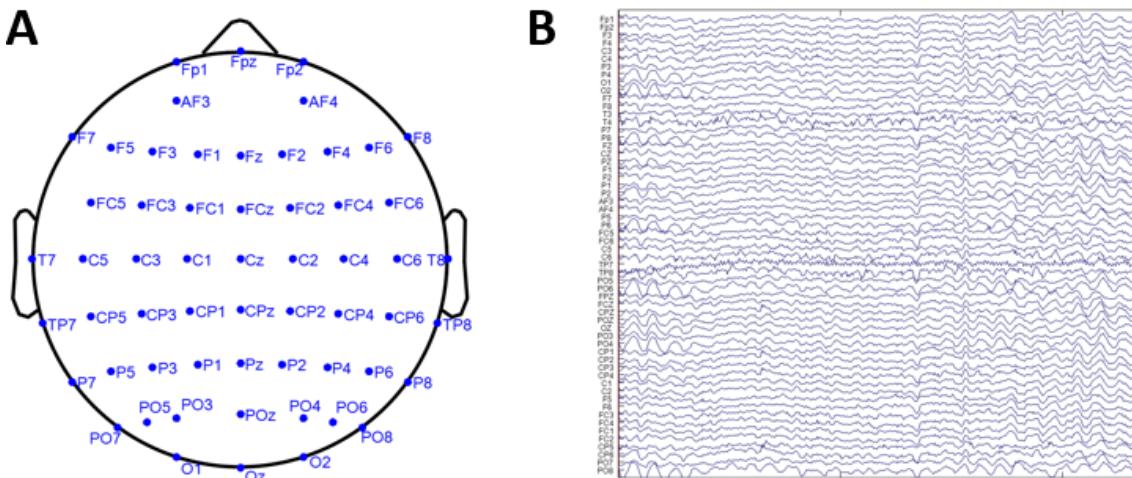


图3-7 真实脑电数据示例。A. 电极分布图；B. 一段真实脑电数据示例。

为验证rREST比rAR更优，在89个被试的实际脑电数据中采用与仿真中参考比较相似的分析步骤。图3-8中表示DF和GCV随正则化参数 λ 变化以及RSS和模型选择准则(GCV、AIC和BIC)随DF变化曲线。图中画出的DF、RSS和模型选择准则是89个被试逐一分析后被试间平均的结果。因为参考转换矩阵 T 和正则化参数 λ 的区间和仿真中一致，图3-8A中DF随 λ 的变化曲线和图3-5A中完全一致。图3-8B中更低的RSS和模型选择准则曲线说明真实数据分析验证了仿真结果：1.rREST重建的脑电信号比rAR重建的信号RSS更低；2.除DF≈28时rREST和rAR有几乎一样的BIC，rREST比rAR都有更小的GCV、AIC和BIC。因图3-6中GCV是仿真中选择正则化参数 λ 的最优准则，建议当实际数据基标准未知时尝试采用GCV选择 λ 值。图3-8A中的中间曲线是GCV随 λ 值变化。对于rREST，GCV在 $\lambda=10^{-2}$ 或DF=10附近达到全局最小。因此可推断在实验数据组

分析中可能通过最小 GCV 找到最优正则化参数，这为应用 rREST 时选择最优 λ 提供了先验。图3-6说明对每个被试的脑电都用 GCV 选择正则化参数是没问题的，但 rAR 的 GCV 曲线好像是常数直线，这是因为 rAR 是非凸解就很难找到恰当 λ 。这些结果表明真实脑电数据分析验证了 rREST 比 rAR 更优，可在 GCV 曲线全局最小值处选出 rREST 的最优正则化参数。

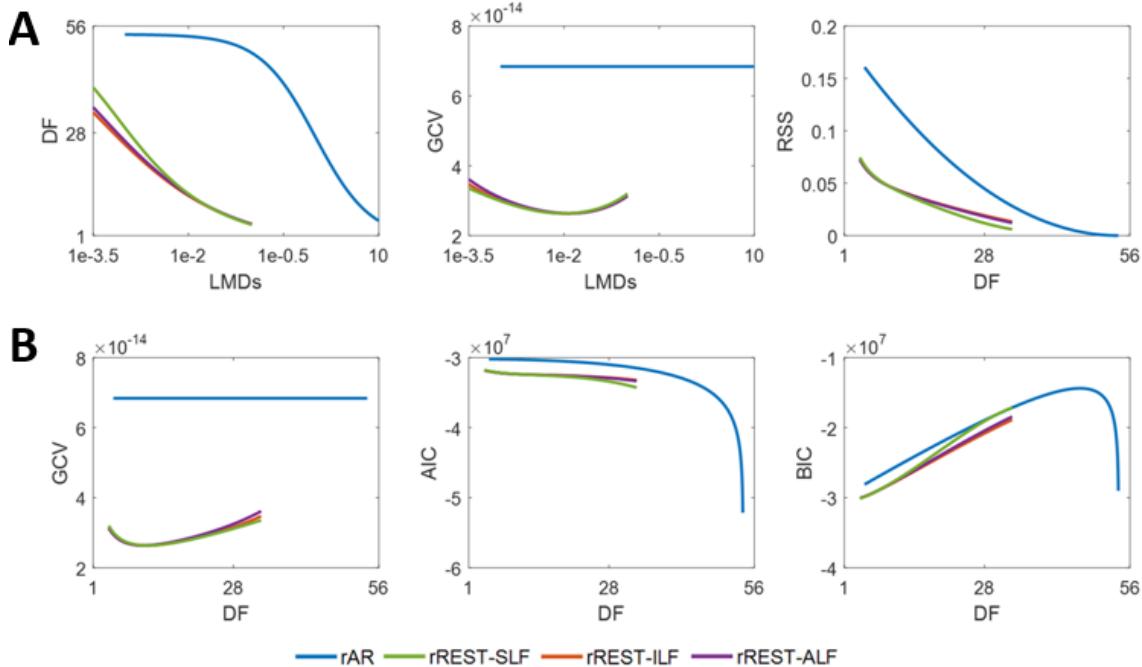


图 3-8 用真实脑电进行模型选择。DF、RSS、GCV、AIC 和 BIC 是 89 例真实脑电数据上的平均。A. DF 和 GCV 随 LMD 变化曲线, RSS 随 DF 变化曲线; B. 模型选择准则 GCV、AIC 和 BIC 随 DF 变化曲线。DF: 自由度, RSS: 残差平方和, GCV: 广义交叉验证, AIC: Akaike 信息准则, BIC: Bayesian 信息准则, SLF: 球形传递矩阵, ILF: 个体被试实际的传递矩阵, ALF: 被试群体实际传递矩阵的平均。

3.5 讨论

REST 的理论基础尚未从数理统计角度被研究过。早于 REST，平均参考就被微状态分析^[27]普遍采用，也作为逆问题中参考选择的终解^[8, 164–166]。当前 AR 和 REST 依然存在较大争论，其理论差异尚不明确^[139]。尽管关于二者有许多对比研究，但这些均没有提供明确的理论证据以支持其一^[52–54, 103]。最近 D. Yao 的理论结果证明 AR 的物理学假设，头皮上脑电信号的平均作为对大脑参考信号的消除一般是错的^[127]。但仅从生物物理学角度解决参考问题可能比较困难，采用数理统计

学模型进行参考选择也十分必要。

本章把无穷远参考下电位估计和参考选择看作线性逆问题，用贝叶斯技术求解。AR 和 REST 是具有不同脑电电位空间协方差先验分布的特例。引入电极噪声到参考模型把无穷远参考下电位估计和去噪结合起来，基于最大后验估计衍生出正则化 rAR 和 rREST。最后将参考估计转换为标准脊回归形式进行参考模型选择。仿真和实际脑电数据分析都说明：1. 正则化对同时解决参考问题和去噪很重要；2. 正则化 rAR、rREST 比非正则化参考 AR、REST 更优；3. rREST 优于 rAR；4. 应用 rREST 到真实脑电数据，广义交叉验证是选择正则化参数的有效指标。支持 rREST 的根本证据是 89 例真实脑电数据中 rREST 具有更小的广义交叉验证值。这是首次利用先验和类似贝叶斯模型证据的信息准则比较参考。

证明 AR 并非参考问题的终解^[166]，只是统一参考估计量中不相关先验和无噪声情况的特例。Pascual 等^[166] 利用完全无噪声或测量噪声协方差矩阵是单位阵的假设推出 AR。参考问题被 AR 解决，AR 被以为是参考过程的最佳拟合。如果参考过程不仅存在脑电信号也存在测量噪声中，AR 就无法推出。因为逆问题不取决于参考电极变换，AR 和单极参考可用来转换传递矩阵，式(3-10)中 rREST 的步骤一表示解逆问题前需要转换传递矩阵和脑电记录具有相同的参考。

REST 因其合乎逻辑的理论基础引人注意^[40, 124, 139]。然而普通 REST 的一些结果并非都比 AR 好^[35, 40]。垂直于大脑皮层或者浅表层偶极子源活动时普通 REST 比 AR 更有效，但水平断面或深层偶极子活动时并非如此。这些发现是由于普通 REST 的协方差结构来自球形容积传导体和等效分布偶极子层^[167]，即径向分布于皮层薄片栅格上的源^[40]。本章检测了更多类型的真实容积传导模型，且仿真研究是基于多个皮层上的小块源。结果表明切合实际的容积传导模型和源空间下参考估计量并非好很多，实际中 REST 在多数情况比 AR 更优。

这里强调多种源模型可能性和广义逆问题概念。因为 REST 属于广义逆问题，多种源^[168] 和分布在大脑容积体素的每个栅格点上的三维分布源^[169] 均适合 REST^[111]。但广义逆不尽相同，将来可能探究如何应用不同源模型到 REST 中。

测试发现 REST 和 rREST 都依赖容积传导模型以及足够逼真容积传导模型的重要性。这与论文^[35, 50] 的结果一致。论文^[50] 表明实际容积传导模型对传统 REST 较重要。研究^[35] 发现传统 REST 依赖容积传导模型但不精确或轻微扰动的传递矩阵不会影响 REST 效果太多。仿真发现更优容积传导模型和源会带给参考估计量更好的效果。sILF 在 rREST 的容积传导模型测试中得到最小的相对误差是因为先验的 sILF 匹配正演计算。仿真研究唤起对 rREST 先验准确性的认识，越切合实际越好。毋庸置疑只能尽可能逼近实际，将来可能通过贝叶斯模型平均^[156] 考虑

先验不确定性。估计个体被试传递矩阵需要的被试结构 MRI 数据一般不易得到且计算耗时。被试群体平均的传递矩阵实现了和个体被试传递矩阵几乎相同的效果，验证了没有个体磁共振数据时用近似头模型^[170]代替的想法。rREST 的关键之一是正则化参数选择，这也是统计学习研究的热点之一^[44]。仿真和真实脑电数据结果都表明广义交叉验证是简单有效的指标。实际中应采用广义交叉验证准则选择单个被试脑电记录的正则化参数。

本章主要贡献是提出参考估计的统一贝叶斯线性逆问题架构，把电极噪声模拟为脑电生成模型的一部分。AR 和 REST 是线性逆问题的特例，前者采用空间独立先验后者采用容积传导形成的空间相关先验。正则化的参考估计量 rAR 和 rREST 可同时进行参考估计和去噪。采用模型选择准则不仅可用于选择超参数还可用于比较参考模型。被试群体的平均传递矩阵可在实际中替代个体传递矩阵构造近似最优的参考估计量。

对存在的不足可能将抑制噪声与参考估计相结合，通过鲁棒统计学似然函数消除离群值^[171]。考虑更多生物物理先验更有效地分离脑电信号和噪声，也可以对比不同稀疏度源模型的协方差结构^[172]。模拟时域的自相关为状态空间模型并通过卡尔曼滤波器^[173]估计出动力学后验信息。该统计学架构还可扩展到事件诱发电位的信号处理中^[174]。

3.6 本章小结

本章统一脑电参考问题为逆问题并通过贝叶斯求解，是脑电参考问题的创新方案，允许用正则化方法估计无穷远参考下的电势。证明 REST 和 AR 是统一贝叶斯估计量的特例，二者区别于脑电电势的空间协方差先验。引入去噪到参考估计中并采用模型指数选择最优参考估计量。rREST 和 rAR 分别优于传统 REST 和 AR，rREST 无论在仿真还是真实数据上都最优。推荐选择被试个体或群体平均的传递矩阵作为容积传导模型。rREST 是 REST 改进的估计量，有望在临床实践中得以使用。

第四章 单极参考家族推导及其属性

4.1 研究背景

尽管上一章发现零参考优于平均参考的模型证据，定量脑电中多种常用参考间的关系并不清楚。本章通过数学证明发现：1. 任何脑电参考都遵守理想无穷远参考脑电电位线性转换的广义形式；2. 平均参考 AR、零参考 REST 及正则化零参考 rREST 实际上都在解线性逆问题，这可通过最大似然估计或贝叶斯理论推出，REST 利用的容积传导约束比 AR 的先验更有意义；3. 首次提出 REST 是单极参考，允许通过统一符号定义单极参考家族；4. 单极参考家族具有无记忆性、秩亏 1 和正交投影中心化属性；5. 首次提出 rREST 具有最优插值功能，可在恢复参考通道或修复坏道时使用。这些推导和属性意味着任何两个单极参考可以相互转换，连续多次进行单极参考不会累积误差；无论脑电数据采用过哪种单极参考，脑电参考问题的最小模解都是 REST 或 AR，分别对应是否考虑容积传导效应；最大似然估计和贝叶斯理论都证明出 REST 的理论优势。

4.1.1 脑电参考问题起源

头表参考电极和活跃电极能记录到所有神经源活动的线性叠加，意味着参考电极记录的参考信号和活跃电极记录的信号相关。尽管实际中不可能找到真正的无穷远参考，但无穷远参考传递矩阵具有数值解。根据麦克斯韦方程的准静态估计^[118]，具有无穷远参考的脑电电位 ϕ 与神经源电流 j 的关系是

$$\phi = K_\infty j \quad (4-1)$$

这里 K_∞ 是正演模型的无穷远参考传递矩阵， ϕ 是具有无穷远参考的理想脑电电位， j 是等效神经源电流^[175]。由于头皮、颅骨、大脑等组织的异质传导率，脑电电位是衰减后混合的神经活动。容积传导模型(4-1)被脑电领域学者公认且其正确性不依赖于头表参考，改变参考仅意味着修改了传递矩阵。

4.1.2 以前的尝试和最新进展

人们先后提出多种参考估计方法，常见的是某头表电极作为在线记录参考如 Cz、Fz、Oz 和 FCz 及后来的离线重参考。重参考的例子是连接乳突参考 (LM)^[36, 176]、平均参考 (AR)^[30, 31]、零参考 (REST)^[40] 和正则化零参考 (rREST)^[152]。大多都可称为单极参考^[35]，意味所有活跃电极都参考到唯一参考信号。有学者还

提出非单极参考如双极参考^[2,5] 和头表拉普拉斯^[177–179]。

在线记录参考或者离线重参考都是对理想无穷远参考脑电电位 ϕ 的线性变换。近年来, AR 和 REST 已成为最广泛采用的两种参考。AR 的物理假设是如果可以模拟头为分层球面, 囊括电流源并各向同性地传播, 头表面的离散电位积分就是零^[38]。REST 利用如(4-1)中正演头模型和等效源模型^[40] 近似地重建电位 ϕ 。上一章研究发现 rREST 可通过广义交叉验证准则在估计参考的同时去噪^[152], 还发现基于被试群体的传递矩阵能产生比球面传递矩阵更好的效果。如此种类繁多的参考显然需要统一模型来分析参考间的内在联系和属性区别。

4.1.3 存在的问题和思路

REST 基于无论脑电记录采用哪种参考但脑电活动是由相同神经源生成的事实。REST 的提出使人们开展日益增多的比较研究, 重点关注不同参考怎样影响实验数据分析^[54,138,180–182]。然而仅开展基于先验假设的实验数据分析还不够, 一些问题依然模糊得不到回答。例如如何将所有参考转换统一到单个模型中? 这种模型能否反映出各种参考之间的某种联系? 是否所有的单极参考相关联? REST 是否是单极参考, 是否可能引入此前其他已应用参考的误差? 所有的单极参考间具有怎样的联系或共同特点? 是否能找到无穷远参考的理想无偏估计量? AR 与 REST 的统计学解释是什么? 当作者撰写脑电参考问题的综述^[32] 时, 这些问题由然而生。

本章研究发现单极参考总将无穷远参考的脑电数据矩阵秩减一。从奇异的参考变换矩阵估计满秩的理想电位是欠定或秩亏损的线性回归问题^[183,184], 这是一个与源定位本质不同但相关的逆问题。幸运的是解决这些问题的必要工具与满秩减一型矩阵的 Moore–Penrose 伪逆相关的研究已存在^[185–187]。

接下来提出脑电参考的广义形式, 证明 REST 是一种特殊单极参考, 推广可能为单极参考的家族, 总结一些常用属性, 最后从最大似然估计和贝叶斯理论推导出 AR 和 REST。

4.2 参考问题的广义形式

实际中因为无穷远参考难以获取, 人们从未观测到 ϕ , 能观测到的是参考变换后的数据 x 。它可能是单极参考记录 v_r , 也可能是非单极参考记录如双极记录得到的电流和头表拉普拉斯变换得到的电流源密度。每种参考都是一种线性变换, 通过对脑电数据 ϕ 和电极噪声 ϵ 之和左乘参考变换矩阵 T_o 。参考问题的广义形式是

$$x = T_o(\phi + \epsilon) = T_o\phi + \epsilon_o \quad (4-2)$$

这里 \mathbf{T}_o 是可观测或已知的非随机矩阵， $\boldsymbol{\varphi}$ 是理想无穷远参考脑电电位，是确定但未知的向量， $\boldsymbol{\varepsilon}$ 是不可观测的随机电极噪声扰动。显然解决脑电参考问题(4-2)估计 $\boldsymbol{\varphi}$ 是在解欠定的线性回归问题。

不失一般性，假设 $\boldsymbol{\varphi}$ 和 $\boldsymbol{\varepsilon}$ 都具有多变量正态分布。如果传感器电极噪声具有电极间的独立同分布先验，参考变换后数据中的电极噪声协方差是 $\Sigma_{\boldsymbol{\varepsilon}_o \boldsymbol{\varepsilon}_o} = \sigma^2 \mathbf{T}_o \mathbf{T}_o^T$ ，这是因为脑电记录中参考效应也对噪声起作用^[6]。

4.3 单极参考家族

尽管 \mathbf{T}_o 可能是双极记录时的一阶差分算子或头表拉普拉斯变换时的二阶差分算子，二者都度量脑电信号离真正的无穷远电位相差多远。因此把 \mathbf{T}_o 主要视为单极参考算子 $\mathbf{T}_o = \mathbf{T}_r$ ，单极参考变换是：

$$\mathbf{v}_r = \mathbf{T}_r \boldsymbol{\varphi} + \boldsymbol{\varepsilon}_r \quad (4-3)$$

单极参考记录就是所有电极被参考到唯一物理参考电极或虚拟数字参考。物理参考通常是在线记录配置中放在身体表面的单个电极（如 Cz、Fz、Oz 和 FCz）。虚拟参考是所有电极上脑电记录的线性组合，通常在脑电数据采集后在离线预处理时得到。虚拟参考的典型例子是 LM、AR 和 REST。单极参考家族 (4-3) 的参考算子具有相同结构^[35]，

$$\mathbf{T}_r = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{f}_r^T \quad (4-4)$$

这里 \mathbf{f}_r 包含所有电极上的线性组合权重。单极参考家族总结在表4-1中， $\mathbf{f}_r \in [\mathbf{f}_{RR}, \mathbf{f}_{LM}, \mathbf{f}_{AR}, \mathbf{f}_{REST}]$ 。注意到 \mathbf{f}_{RR} 和 \mathbf{f}_{LM} 中的非零元 1 和 0.5 分别对应唯一的物理参考电极索引（Cz、Fz、Oz 或 FCz 等）和左右乳突位置的索引^[35]。左右耳垂或乳突的电极通常标为 $A_1 - A_2$ 或者 $M_1 - M_2$ ，在固定电极分布中是 TP_9 和 TP_{10} 。

AR 是单极参考家族中估计无穷远参考脑电电位 $\boldsymbol{\varphi}$ 最广泛应用的方法之一，其运算为

$$\mathbf{T}_{AR} = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{f}_{AR}^T, \quad \mathbf{f}_{AR} = 1/N_e \quad (4-5)$$

对于完美的分层球面头形状，内部的神经源电流各向同性地传播，头表面的电位积分应为零^[38, 127]。因此，所有电极电位平均可能趋于零，适合作为参考信号。

REST 利用等效源技术转换一种参考记录到另一种，其运算为

$$\hat{\boldsymbol{\varphi}}_{REST} = \mathbf{K}_\infty (\mathbf{K}_r^+ \mathbf{v}_r) = \mathbf{R}_r \mathbf{v}_r \quad (4-6)$$

这里 $\mathbf{R}_r = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_r^+$ 是依赖内在嵌入脑电数据 \mathbf{v}_r 中参考变换矩阵 \mathbf{T}_r 的参考标准化矩阵，等效源近似估计为 $\hat{\mathbf{j}} = \mathbf{K}_r^+ \mathbf{v}_r$ ^[40]。因为 \mathbf{R}_r 直接转换参考后的数据 \mathbf{v}_r ，REST 原被描述为对已参考如 AR 变换后数据的再转换。这显然与 LM 和 AR 不同，二者同时转换无穷远参考下的理想电位 ϕ 。研究 REST 参考变换的实质需要写出其转换无穷远处脑电电位 ϕ 的显式表达式^[35]。 \mathbf{T}_{REST} 的单极参考形式推导见下一节。

单极参考	$\mathbf{v}_r = \mathbf{T}_r \phi + \boldsymbol{\varepsilon}_r, \quad \mathbf{T}_r = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1} \mathbf{f}_r^T, \quad \mathbf{f}_r \in \{\mathbf{f}_{RR}, \mathbf{f}_{LM}, \mathbf{f}_{AR}, \mathbf{f}_{REST}\}$	
在线记录参考	Cz, Fz, Oz 和 FCz 等 (RR)	$\mathbf{f}_{RR} = [0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0]^T$
离线重参考	连接耳 (LM)	$\mathbf{f}_{LM} = [0, \dots, 0, 0.5, 0, \dots, 0, 0.5, 0, \dots, 0]^T$
	平均参考 (AR)	$\mathbf{f}_{AR} = \mathbf{1}/N_e$
	零参考 (REST)	$\mathbf{f}_{REST} = \mathbf{K}_\infty^{+T} \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{1} / [\mathbf{1}^T \mathbf{K}_\infty^{+T} \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{1}]$

表 4-1 单极参考家族。

4.4 REST 作为单极参考的证明

REST 参考算子定义为

$$\mathbf{T}_{REST} = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_r^+ \mathbf{T}_r \quad (4-7)$$

这是脑电数据 \mathbf{v}_r 左乘 \mathbf{R}_r ^[35]。变换传递矩阵与(4-4)具有相同单极参考为

$$\mathbf{K}_r = \mathbf{T}_r \mathbf{K}_\infty = \mathbf{K}_\infty + \mathbf{1} (-\mathbf{K}_\infty^T \mathbf{f}_r)^T \quad (4-8)$$

因为分布神经源个数远大于电极数并考虑容积传导的异质性， \mathbf{K}_∞ 所有行相互独立即行满秩，形成 $\mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_\infty^+ = \mathbf{I}_{N_e}$ 以及 $\text{rank}(\mathbf{K}_r) = \text{rank}(\mathbf{T}_r)$ 。注意 \mathbf{T}_r 是满秩亏一^[152] 矩阵，因此 $\text{rank}(\mathbf{K}_r) = \text{rank}(\mathbf{K}_\infty) - 1$ 正是论文^[187] 中理论 1.1 中的情形 (↓)。通过论文^[187] 中的公式 (1.3) 定义 $\mathbf{d} = -\mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{1}$ 得到

$$\mathbf{K}_r^+ \mathbf{K}_r = \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{K}_\infty - \frac{\mathbf{d} \mathbf{d}^T}{\mathbf{d}^T \mathbf{d}} = \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{K}_\infty - \frac{\mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{1} \mathbf{1}^T \mathbf{K}_\infty^+}{\mathbf{1}^T \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{1}} \quad (4-9)$$

其推导可按照论文^[187] 中列表 2.2 中的情形 (↓) 得出。

(4-7)中的 REST 运算子右乘 $\mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_\infty^+ = \mathbf{I}_{N_e}$ ，则 REST 变换算子成为

$$\mathbf{T}_{REST} = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_r^+ \mathbf{K}_r \mathbf{K}_\infty^+ = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1} \frac{\mathbf{1}^T \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{K}_\infty^+}{\mathbf{1}^T \mathbf{K}_\infty^+ \mathbf{1}} \quad (4-10)$$

显然 REST 参考算子属于单极参考。写为形式 $\mathbf{T}_{REST} = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1} \mathbf{f}_{REST}^T$ ，REST 的线性

变换权重向量就为

$$\mathbf{f}_{REST} = \mathbf{K}_{\infty}^{+T} \mathbf{K}_{\infty}^{+} \mathbf{1} / [\mathbf{1}^T \mathbf{K}_{\infty}^{+T} \mathbf{K}_{\infty}^{+} \mathbf{1}] \quad (4-11)$$

因此, REST 运算子遵守(4-4)中单极参考家族的形式。尽管参考标准化矩阵 \mathbf{R}_r 依赖数据中已应用的脑电参考, REST 参考变换算子 \mathbf{T}_{REST} 并不依赖脑电数据中特定的单极参考, 注意 \mathbf{f}_r 在(4-11)中消失掉, 所以无论(4-7)中使用哪个 \mathbf{T}_r 结果都一致。REST 是单极参考的证明澄清了它本身与其它参考之间的关系。

4.5 单极参考的属性

分析单极参考家族发现一些重要属性, 可以归纳为无记忆性, 满秩减一和正交投影中心化。

4.5.1 无记忆性

假设 $\mathbf{T}_{r1} = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{1}\mathbf{f}_{r1}^T$ 是最终想要应用的参考, \mathbf{T}_{r2} 是此前已经应用在数据中的参考, 只要满足 $\mathbf{f}_{r1}^T \mathbf{1} = 1$ 就得到

$$\mathbf{T}_{r1} = \mathbf{T}_{r1} \mathbf{T}_{r2} \quad (4-12)$$

这里 \mathbf{T}_{r2} 可以是任意一种单极参考算子。

注意到 $\mathbf{f}_r^T \mathbf{1} = 1$ 对 $\mathbf{f}_r \in [\mathbf{f}_{RR}, \mathbf{f}_{LM}, \mathbf{f}_{AR}, \mathbf{f}_{REST}]$ 均成立。无记忆性对单极参考家族包括在线记录参考如 Cz、Fz、Oz 和 FCz 等及离线重参考如 LM、AR 和 REST 均成立。

4.5.2 满秩减一性

对于单极参考 \mathbf{T}_r 满足 $\mathbf{f}_r \in [\mathbf{f}_{RR}, \mathbf{f}_{LM}, \mathbf{f}_{AR}, \mathbf{f}_{REST}]$, 都存在

$$\text{rank}(\mathbf{T}_r) = N_e - 1 \quad (4-13)$$

这意味着 \mathbf{T}_r 都是满秩减一。

4.5.3 正交投影中心化属性

\mathbf{T}_r^T 列空间上正交投影是中心化矩阵 (等于平均参考)

$$\mathbf{T}_r^+ \mathbf{T}_r = \mathbf{T}_{AR} \quad (4-14)$$

读者可以在论文^[152] 的附录中查看满秩减一和正交投影中心化的详细证明。

从4.4一节发现传递矩阵具有单位化属性 $\mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_\infty^+ = \mathbf{I}_{N_e}$, 满秩减一属性 $\text{rank}(\mathbf{K}_r) = \text{rank}(\mathbf{K}_\infty) - 1$ 及正交投影中心化属性 $\mathbf{K}_r^+ \mathbf{K}_r = \mathbf{I}_{N_e} - \mathbf{K}_\infty^+ 1 1^T / 1^T \mathbf{K}_\infty^{+T} \mathbf{K}_\infty^+ 1$ 。如果传递矩阵 \mathbf{K}_∞ 是单位阵就很容易推出单极参考的满秩减一和正交投影中心化属性。然而实际中真实传递矩阵 \mathbf{K}_∞ 远非单位阵, 传递矩阵的生物物理学假设正是 REST 与其他单极参考存在区别的根本原因。

4.6 AR 和 REST 的最大似然估计

寻找最优参考的实际目的是估计无穷远参考下的脑电电位而不是要真正找到无穷远处的参考信号。(4-3)中的单极参考模型可改写为块矩阵形式

$$\begin{pmatrix} \mathbf{v}_{r-} \\ v_r \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{T}_{r-} \\ \mathbf{t}_r^T \end{pmatrix} \boldsymbol{\varphi} + \boldsymbol{\varepsilon}_r \quad (4-15)$$

这里 $\mathbf{T}_{r-} \in \mathbb{R}^{(N_e-1) \times N_e}$ 是一个宽型矩阵, $\mathbf{t}_r \in \mathbb{R}^{N_e \times 1}$, $\mathbf{v}_{r-} \in \mathbb{R}^{(N_e-1) \times 1}$ 是向量, v_r 是标量。

因为 \mathbf{T}_r 是满秩减一型, 丢掉一行会得到行满秩矩阵。如果 \mathbf{T}_r 是记录参考, \mathbf{t}_r 对应着物理参考电极。如果 \mathbf{T}_r 是左右连接乳突或者耳垂参考, \mathbf{t}_r 对应着左右乳突或耳垂中的其中一个。

因此单极参考模型化为

$$\mathbf{v}_{r-} = \mathbf{T}_{r-} \boldsymbol{\varphi} + \boldsymbol{\varepsilon}_{r-} \quad (4-16)$$

这里 $\boldsymbol{\varepsilon}_{r-}$ 的协方差矩阵是 $\Sigma_{\boldsymbol{\varepsilon}_{r-} \boldsymbol{\varepsilon}_{r-}} = \sigma^2 \mathbf{T}_{r-} \mathbf{T}_{r-}^T$ 。

显然没有约束时, 从 $\mathbf{v}_{r-} \in \mathbb{R}^{(N_e-1) \times 1}$ 估计 $\boldsymbol{\varphi} \in \mathbb{R}^{N_e \times 1}$ 是欠定的问题。

平均参考 (AR) 的约束是

$$1^T \boldsymbol{\varphi} = 0 \quad (4-17)$$

其物理意义是分层球体且各向同性导体表面的电位离散积分为零^[38]。对 $\boldsymbol{\varphi}$ 的估计是约束条件下的线性回归问题。借助书籍^[184] 第 303 页中的定理 6, 对(4-16)的最优线性无偏估计量是

$$\hat{\boldsymbol{\varphi}} = (\mathbf{I}_{N_e-1} - \mathbf{P}^{-1} 1 1^T / 1^T \mathbf{P}^{-1} 1) \mathbf{P}^{-1} \mathbf{T}_{r-}^T (\mathbf{T}_{r-} \mathbf{T}_{r-}^T)^{-1} \mathbf{v}_{r-} \quad (4-18)$$

这里 $\mathbf{P} = \mathbf{T}_{r-}^T (\mathbf{T}_{r-} \mathbf{T}_{r-}^T)^{-1} \mathbf{T}_{r-} + 1 1^T$, 因为 $\mathbf{T}_{r-}^T (\mathbf{T}_{r-} \mathbf{T}_{r-}^T)^{-1} = \mathbf{T}_{r-}^+$ 以及 $\mathbf{T}_{r-}^+ \mathbf{T}_{r-} = \mathbf{T}_{AR}$ 。
 \mathbf{P} 就简化写作 $\mathbf{P} = \mathbf{I}_{N_e-1} + 1 1^T / [1^T 1 / (1^T 1 - 1)]$ 。

\mathbf{P} 的矩阵广义逆可通过论文^[187] 中的公式 (2.2) 求解为

$$\mathbf{P}^{-1} = \mathbf{I} - (1^T 1 - 1) 1 1^T / 1^T 1 1^T 1 \quad (4-19)$$

将等式(4-19)代入等式(4-18)并简化得

$$\hat{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{T}_{AR} \mathbf{T}_{r-}^+ \mathbf{v}_{r-} = \mathbf{T}_{AR} \mathbf{T}_{r-}^+ (\mathbf{T}_{r-} \boldsymbol{\phi} + \boldsymbol{\varepsilon}_{r-}) = \mathbf{T}_{AR} (\boldsymbol{\phi} + \boldsymbol{\varepsilon}) \quad (4-20)$$

如果传感器电极噪声趋于零或被人为忽略, (4-20)就是传统的平均参考 (AR)。这说明通过约束所有电极电位和为零可推导出 AR, 如果该约束正确且传感器电极噪声可忽略, 无穷远参考下脑电电位的最优线性无偏估计量就是 AR。

对于 REST, 将传递矩阵 \mathbf{K}_∞ 进行奇异值分解为 $\mathbf{K}_\infty = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{W}^T$, (4-16)表示为

$$\mathbf{v}_{r-} = \mathbf{T}_{r-} \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{W}^T \mathbf{j} + \boldsymbol{\varepsilon}_{r-} \quad (4-21)$$

定义 $\mathbf{L} = \mathbf{T}_{r-} \mathbf{U} \mathbf{S}$ 以及 $\boldsymbol{\beta} = \mathbf{W}^T \mathbf{j}$, (4-21)化为

$$\mathbf{v}_{r-} = \mathbf{L} \boldsymbol{\beta} + \mathbf{T}_{r-} \boldsymbol{\varepsilon} \quad (4-22)$$

REST 的约束是

$$\min \| \boldsymbol{\beta} \|_M^2 \quad (4-23)$$

这里 M 表示 Mahalanobis 距离。这意味着 REST 不依赖特定溯源方法但依赖参数 $\boldsymbol{\beta} = \mathbf{W}^T \mathbf{j}$ 。REST 约束的是最小化正演模型 (传递矩阵) 和实际神经源活动信息组合起来的结构项。因为 \mathbf{W} 是正交单位阵, 当神经源活动 \mathbf{j} 具有独立同分布先验协方差时, $\boldsymbol{\beta}$ 的最小模等于 \mathbf{j} 的最小欧式模。

在等式(4-22)条件下求解约束(4-23)得到

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \Sigma_{\boldsymbol{\beta}\boldsymbol{\beta}} \mathbf{L}^T (\mathbf{L} \Sigma_{\boldsymbol{\beta}\boldsymbol{\beta}} \mathbf{L}^T + \mathbf{T}_{r-} \Sigma_{\boldsymbol{\varepsilon}\boldsymbol{\varepsilon}} \mathbf{T}_{r-}^T)^{-1} \mathbf{v}_{r-} \quad (4-24)$$

设等效源协方差为 $\Sigma_{jj} = \alpha^2 \mathbf{I}_{N_s}$ 以及给定 $\mathbf{K}_{r-} = \mathbf{T}_{r-} \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{W}^T$ 、 $\mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_\infty^T = \mathbf{U} \mathbf{S}^2 \mathbf{U}^T$, 将(4-24)左乘 $\mathbf{U} \mathbf{S}$ 得到

$$\hat{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_{r-}^T (\mathbf{K}_{r-} \mathbf{K}_{r-}^T + \frac{\sigma^2}{\alpha^2} \mathbf{T}_{r-} \mathbf{T}_{r-}^T)^{-1} \mathbf{v}_{r-}$$

当 σ 趋近零或传感器电极噪声被忽略, $\hat{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_{r-}^+ \mathbf{v}_{r-}$ 就是 REST。REST 假设脑电位由模拟容积传导效应的传递矩阵生成, 可通过最小模约束对无穷远电位求解。

注意 \mathbf{K}_∞ 比 \mathbf{K}_{r-} 多一个通道表示 REST 的插值功能。插值功能可在参考通道丢失恢复全通道记录或修复被丢弃坏道时使用。

4.7 AR 和 REST 的贝叶斯估计

所有参考都是无穷远参考理想脑电电位的线性组合，通过传递矩阵转换为神经源活动的线性组合。因此 ϕ 的估计转换为求解线性欠定逆问题，就有必要进行溯源研究。无穷远参考下脑电电位估计是贝叶斯理论中的最大后验估计：

$$P(\phi | \mathbf{x}, \mathbf{T}_o, \boldsymbol{\varepsilon}) \propto P(\mathbf{x} | \phi, \mathbf{T}_o, \boldsymbol{\varepsilon}) P(\phi) P(\boldsymbol{\varepsilon}) \quad (4-25)$$

这里 $P(\phi | \mathbf{x}, \mathbf{T}_o, \boldsymbol{\varepsilon})$ 是给定似然 $P(\mathbf{x} | \phi, \mathbf{T}_o, \boldsymbol{\varepsilon})$ 和先验 $P(\phi), P(\boldsymbol{\varepsilon})$ 的后验。使用调参 λ , (4-25)按照书籍^[183] 可转换为

$$\ell = \|\mathbf{x} - \mathbf{T}_o \phi\|_M^2 + \lambda \|\phi\|_M^2 \quad (4-26)$$

解(4-26)得无穷远参考脑电电位的最大后验估计量

$$\hat{\phi}_o = \Sigma_{\phi\phi} \mathbf{T}_o^T (\mathbf{T}_o \Sigma_{\phi\phi} \mathbf{T}_o^T + \sigma^2 \mathbf{T}_o \mathbf{T}_o^T)^+ \mathbf{x} \quad (4-27)$$

这是脑电参考问题的贝叶斯通解。指定脑电参考转换矩阵 \mathbf{T}_o 为 \mathbf{T}_r , $\hat{\phi}_o$ 估计量间的差异就仅在于无穷远参考脑电电位的先验协方差 $\Sigma_{\phi\phi}$ 。

平均参考 AR 是等式(4-27)具有独立同分布先验协方差 $\Sigma_{\phi\phi} = \alpha^2 \mathbf{I}_{N_e}$ 时的特例，可推出最小模最小二乘解

$$\hat{\phi}_r = \alpha^2 \mathbf{T}_r^T (\alpha^2 \mathbf{T}_r \mathbf{T}_r^T + \sigma^2 \mathbf{T}_r \mathbf{T}_r^T)^+ \mathbf{v}_r \quad (4-28)$$

当 σ^2 趋近于零，代(4-3)入(4-28)并简化为

$$\hat{\phi}_r = \mathbf{T}_r^+ \mathbf{T}_r \phi + \mathbf{T}_r^+ \boldsymbol{\varepsilon}_r \quad (4-29)$$

正交投影中心化属性对单极参考家族都成立，因此

$$\hat{\phi}_{AR} = \hat{\phi}_r = \mathbf{T}_{AR} \phi + \boldsymbol{\varepsilon}_{AR} \quad (4-30)$$

当 ϕ 是独立同分布，任何单极参考下(4-3)的最小模解都是平均参考 (AR)，验证了 AR 只能用于之前被参考于其它单极参考的脑电数据这一推断^[188]。

如果无穷远参考脑电电位 ϕ 由独立同分布先验协方差的神经源活动生成，就能推出 REST。对于任何参考下的脑电数据，(4-2)的变形都成立：

$$\mathbf{x} = \mathbf{T}_o \phi + \boldsymbol{\varepsilon}_o = \mathbf{K}_o \mathbf{j} + \boldsymbol{\varepsilon}_o \quad (4-31)$$

这里 $\mathbf{K}_o = \mathbf{T}_o \mathbf{K}_\infty$ 是线性变换后的正演模型。设等效源协方差为 Σ_{jj} ，则等

式(4-31)的解表示为

$$\hat{\boldsymbol{\phi}}_{rREST} = \mathbf{K}_\infty \Sigma_{jj} \mathbf{K}_o^T (\mathbf{K}_o \Sigma_{jj} \mathbf{K}_o^T + \sigma^2 \mathbf{T}_r \mathbf{T}_r^T)^+ \mathbf{x} \quad (4-32)$$

这是 REST 的正则化版本 rREST^[152]。假设等效源具有独立同分布协方差先验 $\Sigma_{jj} = \alpha^2 \mathbf{I}_{N_s}$, rREST 参考算子简化为

$$\mathbf{T}_{rREST} = \alpha^2 \mathbf{K}_\infty \mathbf{K}_o^T (\alpha^2 \mathbf{K}_o \mathbf{K}_o^T + \sigma^2 \mathbf{T}_o \mathbf{T}_o^T)^+ \quad (4-33)$$

当通过单极参考 r 变换得到 \mathbf{x} , σ 趋近于零 (无噪声数据), (4-33)就简化为传统 REST^[40]。

通过贝叶斯理论, REST 假设脑电电位由独立神经源生成^[152]。神经源其它类型协方差先验对 REST 型估计量的影响还在研究中。

4.8 讨论

本章脑电参考问题的广义形式被理解为无穷远参考脑电电位 $\boldsymbol{\phi}$ 的线性转换, 可能是单极参考或者非单极参考如双极记录或头表拉普拉斯变换; 统一数学表达式给出单极参考的共同结构; 首次发现解决参考问题的插值功能并证明 REST 是一种单极参考。这允许研究单极参考家族及其规律。还归纳出单极参考家族的一些属性以建立它们的内在联系。

出乎意料的属性是无记忆性, 表明单极参考独立起作用不受已应用单极参考的影响, 意味着总可以安全地用不同参考技术重新参考脑电或者诱发电位记录但无需担心多次重参考会累积误差, 任何两个单极参考可以相互转换, 所有的单极参考相互独立起作用。转换为另一个单极参考前需要确认目前数据是基于单极参考, 从非单极参考到单极参考的转换会破坏数据集。该属性表明单极参考可消除其他单极参考的影响, 多次应用单极参考是安全的。实际脑电数据预处理中, 无记忆性值得被脑电研究工作者注意到。

秩亏一这一具有显著意义的属性意味着单极参考总将无穷远参考下的理想脑电电位的满秩减一。丢失掉的秩是因为从所有电极上减去的参考信号是所有电极在无穷远参考下活动的线性组合。该属性说明不引入额外先验信息就不可能获得对理想脑电电位 $\boldsymbol{\phi}$ 的无偏估计。不同单极参考的确具有不同偏差, 依赖于估计无穷远理想电位 $\boldsymbol{\phi}$ 时用到多少先验信息。

正交投影中心化这一重要属性从满秩减一型矩阵的 Moore-Penrose 伪逆理论证明得到。该属性在最大似然估计和贝叶斯理论推导 AR 过程中得到充分使用。REST 用的传递矩阵具有正交投影加权中心化属性。和单位化属性及秩减一属性一

起, REST 被证明为一种单极参考。正是借助这种正交投影(加权)中心化属性才证明 AR 和 REST 不依赖以前应用于脑电数据上的任何具体单极参考, 最终都可推出 AR 和 REST。

单极参考家族中 AR 和 REST 是两个主要竞争对手。本章发现最大似然估计和贝叶斯理论方法都可推出 AR 和 REST。一种方法是利用广义线性回归模型^[184]使用最大似然估计, 分别用线性和二次约束项推导出 AR 和 REST。给定所有电极上脑电电位和为零的线性约束可证明 AR 是最优线性无偏估计量。相比, REST 是最小化等效源线性结合的二次约束。更灵活的推导是利用贝叶斯理论, 通过假设多通道脑电记录具有先验的独立同分布协方差可推出 AR; 通过容积传导模型和神经源活动的先验独立同分布协方差可推出 REST。从最大似然估计的角度, 如果头皮脑电电位的离散积分为零的约束正确, AR 就是理论正确解。无论从哪个单极参考开始, 最佳无偏线性估计量都是 AR。电位积分部分程度上依赖电极分布和密度^[38,139]。但第二章研究表明 AR 与电极密度并无紧密联系, 和基于零积分假设的常规理解不同, 覆盖范围是比电极密度更重要的因素^[35]。从贝叶斯角度发现 AR 实质上是在解广义线性逆问题来估计无穷远参考下的电位。无论脑电数据基于哪种单极参考用多通道脑电电位独立同分布的先验假设, 最小模估计量的结果都是 AR。因为容积传导效应, 无穷远参考下多通道脑电电位独立同分布协方差先验的假设确定是错的。转换为 AR 前还要确认手头的脑电数据基于一种单极参考, 限制了 AR 的使用范围^[188]。

从最大似然估计的角度看, 二次约束表明 REST 不完全依赖源空间的配置但依赖通过代表无限多源配置的等效源投影到头表活动的效果。假设脑电数据由大脑神经源生成时, 理论上 rREST 是无穷远参考脑电电位的最优估计。REST 允许正演计算中的电极数比估计等效源时用到的电极数多。正演模型中更多的电极数表明那些丢失或被拒绝的坏道可通过 REST 的插值功能恢复。

REST 中神经源的统计学分布仅是无穷远电位估计中的一种特殊先验, REST 是一种最大后验估计量, 其等效源方法可防止对源的错误估计。REST 的目标不是找到实际神经源也不必需。作为 REST 的扩展, rREST 具有更加广泛运用的能力。公式(4-31)-(4-33)是广义的, 不管哪种 \mathbf{T}_o 应用到 \mathbf{x} , rREST 都能适应非单极参考的记录如双极记录和头拉普拉斯。REST 可能的两个限制是无噪声脑电数据的假设和球面头模型的使用。仿真研究和大量真实脑电数据表明除非脑电数据具有极高的 SNR, 使用球面传递矩阵的 REST 就可以, 无需构造真实头模型。被试群体平均的传递矩阵和基于广义交叉验证的去噪应在 rREST 实际中应用^[152]。读者可以访问 <https://github.com/ShiangHu/LeadField-Pipeline> 获得易于计算实际头模型的流

程代码和 <https://github.com/ShiangHu/Unified-EEG-reference-rREST> 了解如何使用 rREST。

4.9 本章小结

本章发现包括 REST 在内所有常见脑电参考都可用统一数学符号表示为单极参考家族。单极参考的一些属性如无记忆性、满秩亏一、正交投影中心化可能在帮助实际运用参考中具有重要价值。最大似然估计和贝叶斯理论都推导出 AR 和 REST。这些结果加上 REST 的插值功能，为将来定量脑电分析中参考的使用提供了崭新理解。

第五章 定量脑电谱质量筛选的谱同构准则

5.1 研究背景

前面三章主要研究定量脑电中的参考选择问题。与参考类似关系到脑电数据质量还有如何对大样本数据进行质量筛选。发展集成脑电数据处理流水线平台的挑战在于最初预处理，该阶段需要去除脑电伪差还要尽可能保留与大脑活动有关的脑电信号。已有脑电预处理流水线平台均依赖质量指标，根据指标可对单通道信号或一段信号去除伪差或矫正。脑电信号要经过滤波和基于独立成分分析去除伪差成分。评估脑电预处理流程软件结果时发现多通道 log 谱相互平行的问题，如图5-1A 所示所有电极谱相互平行。本章提出能评估脑电频谱电极间相互平行程度或者交叉谱同构程度的 PaLOS 准则并在不同数据库和预处理步骤中得到验证。

神经电生理大数据的出现需要相应的批量自动化处理程序^[144] 如自动化伪差去除^[189]、自动正演模型求解^[190,191]、自动溯源分析^[192,193] 及自动统计分析。不可或缺的是对自动化程序进行质量控制代替专家监督自动化处理程序^[194]。利用脑电等电生理技术的高时间分辨率和频谱分析技术，人们希望刻画神经源连接的空间模式作为脑认知功能和精神紊乱的潜在生物标记物^[195-198]。自动化数据分析的第一步是筛选脑电磁数据、去除伪差等。然后更通常的是对时域波形进行谱估计输出交叉谱，交叉谱代表大脑活动的全部动力学信息^[199,200]。最后溯源方法转换头表空间的交叉谱到神经源空间^[201]。尽管已存在一些自动化脑电磁数据预处理程序如 Automagic^[77]、Autoreject^[189]、PREP^[144]、HAPPE^[202]、APP^[203] 和加拿大布魯克大学心理学院开发的 lossless(<https://github.com/BUCANL/BIDS-Lossless-EEG>)，尚没有一个能检查伪差去除后的频域失真。实际中尽管难知道脑电磁数据无噪声信号的基本标准，但应用越多越复杂的伪差去除程序可能去除与脑活动相关的信号。用强力算法进行伪差去除后得到的好看脑电波形可能离大脑活动的内在动力学相差较远或改变了大脑源活动的连接空间模式。

电生理神经成像将无创记录到的脑电数据视为大脑活动信号，敏感的电极传感器容易使微弱脑电信号淹没在各种各样的噪声中，采集的数据波形通常不很好看。无论脑电数据经过怎样的预处理，进一步分析动力学或源活动的必要步骤是对头表上估计到的频谱进行质量分析。我们发现 log 转换后的频谱在所有电极间相互平行即存在谱同构 (Parallel LOg Spectra, PaLOS) 问题。如图5-1所示，较短频率间隔上的谱地形图呈现稳定相似的空间模式可能表明神经源偶极子的振荡配置基本稳定，与大脑具有高度依赖于频率振荡的动力学信息这一认识相背离^[204,205]。

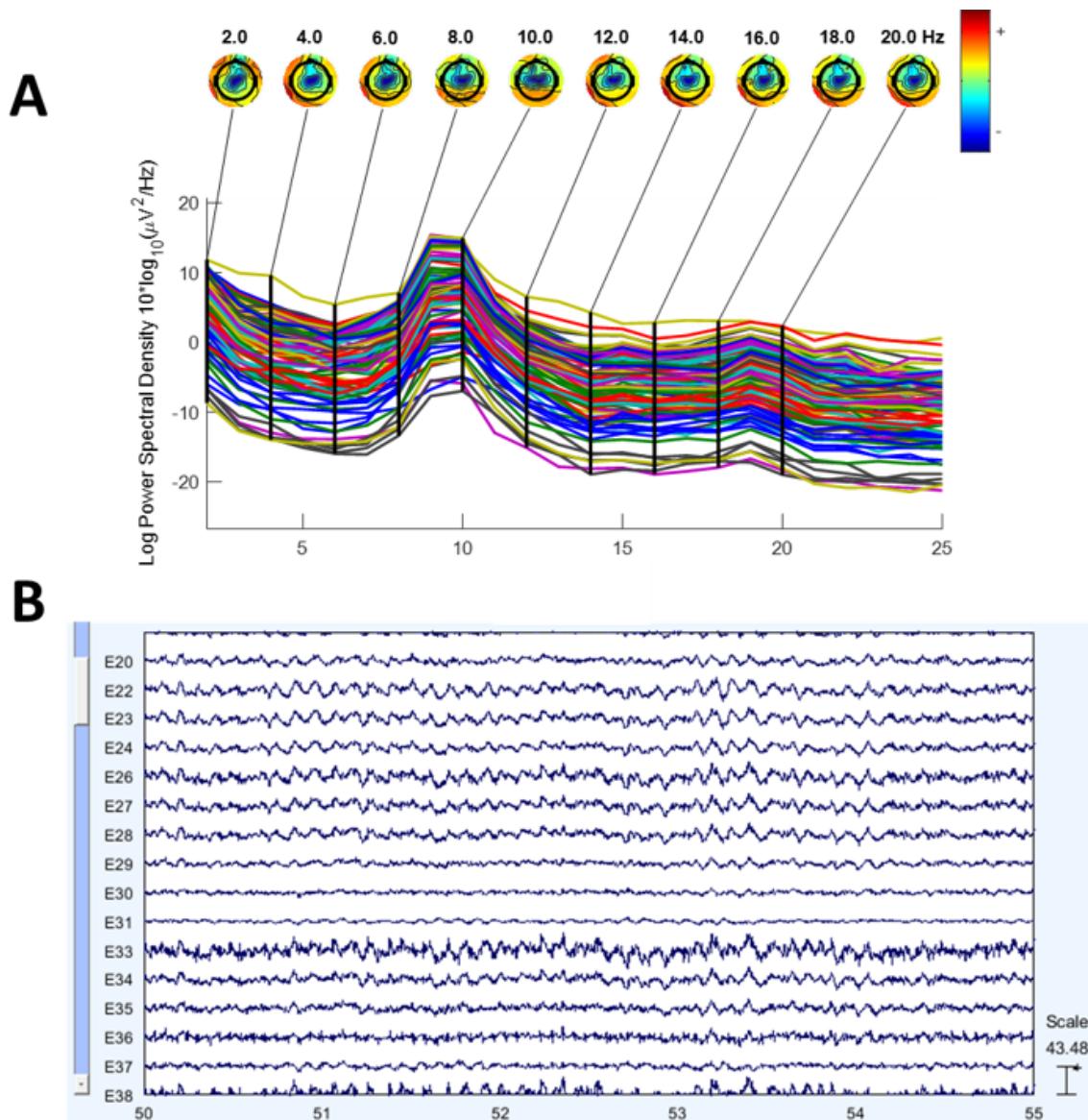


图 5-1 多通道功率谱同构问题示例。A. 被试数据经 Automagic^[77] 预处理后的功率谱，不同颜色的曲线代表不同电极的功率谱，可看出功率谱曲线高度平行不同频率下的谱地形图分布很相似；B. 经 Automagic 预处理后被认为是干净脑电数据的波形。

也有研究认为大脑连接更可能依赖于频率呈现不同模式而非静态固定的^[206–209]。这种头表谱地形图在不同频率间非常相似预示着神经源空间在所有频率存在相近位置上相似的偶极子活动，脑电的实际源可能因为去除过多伪差而难以识别，违背了不同频率下不同神经元共振模式的事实^[208]。

本章提出用各个频率下共同正交基的第一个主成分^[210] 在交叉谱数据中所有频率上占的比例作为判定伪差去除后的脑电脑磁数据是否具有谱同构问题的

PaLOS 准则。直观推理，如果多通道功率谱在所有频率上电极间相互平行，所有通道的谱曲线就是一条共同的主要谱曲线加减不同尺度平移后的结果。多通道功率谱相互平行这个单变量问题可推广到多变量交叉谱的情况，所有频率下交叉谱由共同交叉谱空间模式的尺度变换合成且其中一个在解释全局方差中绝对占优。为验证 PaLOS 准则，一方面在不同样本量不同预处理情况的数据库上比较，还考虑一些人为可能引入 PaLOS 问题的处理步骤如转换参考^[35]、坏道选择、滤波、使用独立成分分析进行伪差去除，插值修复坏道、眼电回归等。

5.2 研究方法

5.2.1 谱同构模型

图5-1A 表示多通道功率谱同构的现象，多通道功率谱在 \log_{10} 上相互平行，可表示为

$$\log_{10} \mathbf{p}^\omega = \mathbf{c} + \log_{10} \bar{\mathbf{p}}^\omega \quad (5-1)$$

这里 \mathbf{p}^ω 指频率点 ω 下所有电极的功率谱， $\bar{\mathbf{p}}$ 是单频率点下所有电极功率谱平均值， \mathbf{c} 是一列由各个电极上的偏差常数组成的向量。

\log_{10} 上相互平行的功率谱转换到自然尺度上就是单个频率点上成比例的功率谱，关于电极 $e (e = 1, \dots, N_e)$ 可以表示为

$$\mathbf{p}^\omega = 10^{\mathbf{c}} \bar{\mathbf{p}}^\omega, \quad p_e^\omega = 10^{c_e} \bar{p}^\omega \quad (5-2)$$

因为谱的方差意义，考虑对单频率下大小为所有电极 \times 所有数据段的傅里叶系数矩阵进行主成分分析，记负载 (loadings) 矩阵为 \mathbf{L}^ω ，记白化 (whitening) 矩阵为 $\boldsymbol{\Gamma}^T = [\boldsymbol{\gamma}_1, \dots, \boldsymbol{\gamma}_{N_e}]$ ，逐个电极上的功率谱可记为

$$\mathbf{L}^\omega = \boldsymbol{\Gamma} \mathbf{D}^{1/2} \boldsymbol{\Gamma}^T, \quad p_e^\omega = \boldsymbol{\gamma}_e^T \mathbf{D}^\omega \boldsymbol{\gamma}_e \quad (5-3)$$

这里 $\boldsymbol{\Gamma}$ 是正交阵，服从 $\boldsymbol{\Gamma} \boldsymbol{\Gamma}^T = \mathbf{I}_{N_e}$ ， \mathbf{D} 是由特征值平方组成的对角阵。不妨通过主成分分析把多通道电极功率谱在自然尺度上成比例转换为傅里叶系数负载矩阵在第一个电极上对应的特征值占优。

多通道功率谱是多通道电极间交叉谱的对角元，记交叉谱为 \mathbf{S}^ω ，对频率点 $\omega (\omega = 1, \dots, N_\omega)$ 下的大小为所有电极 \times 所有数据段的傅里叶系数矩阵都进行主成分分析。因为多通道功率谱同构是所有电极功率谱关于频率的曲线相互平行，可推断不同频率下多通道电极间的交叉谱矩阵具有相似的主成分空间^[211,212]，对所

有频率下交叉谱矩阵采用具有共同正交基的主成分分析^[210] 得到

$$\mathbf{S}^{\omega} = \boldsymbol{\Gamma} \mathbf{D}^{\omega} \boldsymbol{\Gamma}^T \quad (5-4)$$

这里 $\boldsymbol{\Gamma}$ 不随频率变化, \mathbf{D}^{ω} 作为由交叉谱矩阵的特征值平方组成的对角矩阵随频率变化。(5-4)是从单变量的多通道电极功率谱平行到多变量的多通道电极交叉谱同构的推广。图5-2是幅度平方归一化的多通道电极交叉谱(幅度平方相干)在所有频率下的示意图, 图5-1A 中所有电极的功率谱在 \log_{10} 尺度上关于频率的谱曲线平行可看作图5-2中每个频率点下所有电极交叉谱矩阵的对角线值随频率变化的曲线相互之间成比例。

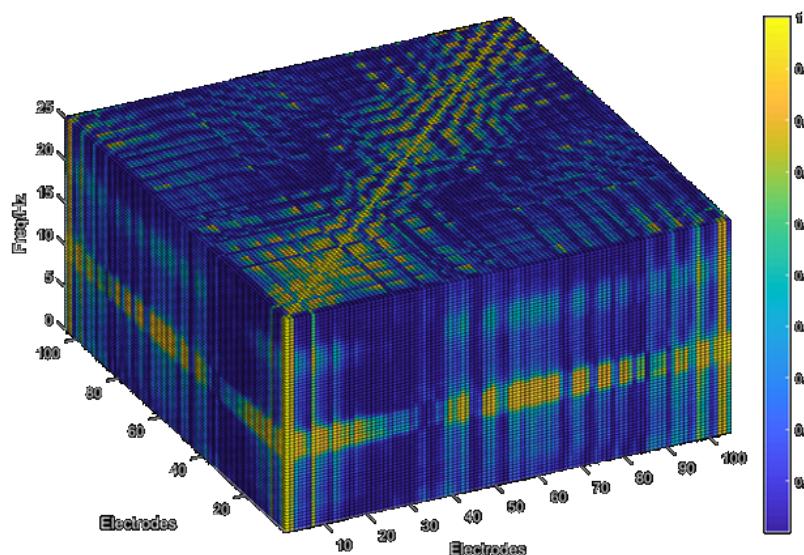


图 5-2 多频率点下幅度平方归一化的交叉谱(幅度平方相干)矩阵示意图。

5.2.2 谱同构指数

谱曲线的平行程度或交叉谱矩阵的同构程度可由交叉谱矩阵最主要占优的成分比例来说明。谱同构指数(PaLOS index)用公式表示为

$$r = \frac{\sum_{\omega=1}^{N_{\omega}} \mathbf{D}^{\omega}(1, 1)}{\sum_{\omega=1}^{N_{\omega}} \text{tr}(\mathbf{S}_{\omega})} \quad (5-5)$$

主成分分析的正交线性转换过程中每一步是在最大化关于转换向量的瑞利熵(Rayleigh quotient), 最大的结果得到特征值 $\mathbf{D}(e, e)$ ^[213]。

对任意的 \mathbf{S}^{ω} 进行主成分分析都满足 $\text{tr}(\mathbf{S}_{\omega}) = \sum_{e=1}^{N_e} \mathbf{D}(e, e)$, 因此 $0 < r \leq 1$ 。我们称 r 为谱的同构异质性指数, r 越大表示谱具有很强的同构性则数据质量可能越差, r 越小表示谱具有很强的异质性则数据质量可能越好。

5.2.3 影响因素

为验证谱同构准则表示数据预处理程度特别是伪迹去除、脑电信号丢失的有效性，还需要考虑一些可能会影响数据同构异质性的因素。

5.2.3.1 参考问题

参考问题是本论文的主要研究内容之一。第四章发现参考变换矩阵 $\text{rank}(\mathbf{T}) = N_e - 1$ 具有满秩减一属性，因此 N_e 通道脑电数据的秩至多为 $N_e - 1$ 。用 \mathbf{T} 表示参考变换矩阵，交叉谱随参考变换的过程表示为

$$\mathbf{v}_r = \mathbf{T}\boldsymbol{\varphi}, \quad \mathbf{S}_r = \mathbf{T}\Sigma_{\boldsymbol{\varphi}\boldsymbol{\varphi}}\mathbf{T}^T \quad (5-6)$$

这里清楚地表示交叉谱矩阵随不同参考而变化。本章比较的几种参考是 Cz、传统平均参考、鲁棒平均参考和零参考。鲁棒平均参考是通过迭代鲁棒地估计平均参考信号，以不受噪声等离群值的影响^[214]。尽管交叉谱矩阵受参考影响，利用单极参考的无记忆性^[215] 容易重参考交叉谱矩阵为另一种参考，过程如下

$$\mathbf{S}_{r_2} = \mathbf{T}_{r_2}\mathbf{S}_{r_1}\mathbf{T}_{r_2}^T \quad (5-7)$$

由此可得理论上重参考过程可直接在交叉谱之间进行，不需要回到原始脑电数据进行参考变换再进行预处理。

5.2.3.2 预处理分析

预处理分析一般包括软件分析和专家挑选。多种预处理分析软件大多基于独立成分分析，区别在于预处理步骤不同，如 Prep^[144]、MARA^[73]、FASTER^[74]、ADJUST^[75]、SASICA^[76] 和 Automagic^[77] 等。其中 Automagic 是一种包含预处理步骤最多，集成现成预处理工具包的功能如 Prep 中坏道挑选和 MARA 中伪差成分去除并具有质量控制功能的一体化预处理分析软件。Automagic 的预处理步骤分为原始数据 (Raw/Orig)、坏道挑选 (Prep)、滤波 (Filt)、眼电回归 (Reg)、伪差成分去除 (MARA)、插值 (Itpl)、质量评价 (Asse) 等阶段。这些预处理软件旨在通过一系列步骤去除尽可能多的伪差信号，从幅度、方差、坏道比例、插值比例等分析脑电时域信息，直到处理最终脑电信号具有如图5-1B 所示好看的波形。与此不同，专家挑选是神经电生理专家根据经验和知识通过视觉手动筛选出波形较为平稳接近线性变换适合定量分析的数据段，去除明显漂移、心电、肌电等伪差以及明显非线性非稳态波动的数据段。

软件分析与专家挑选各有利弊，软件分析更加客观但无法判定独立成分波形

的生理意义，可能为刻意追求好看波形去除与脑活动有关的信号，可能通过回归、插值等增大数据共线性，专家检测依赖于专家自身的经验和知识并可能受到研究项目的等动机影响但一般不易丢弃与脑活动有关的成分。

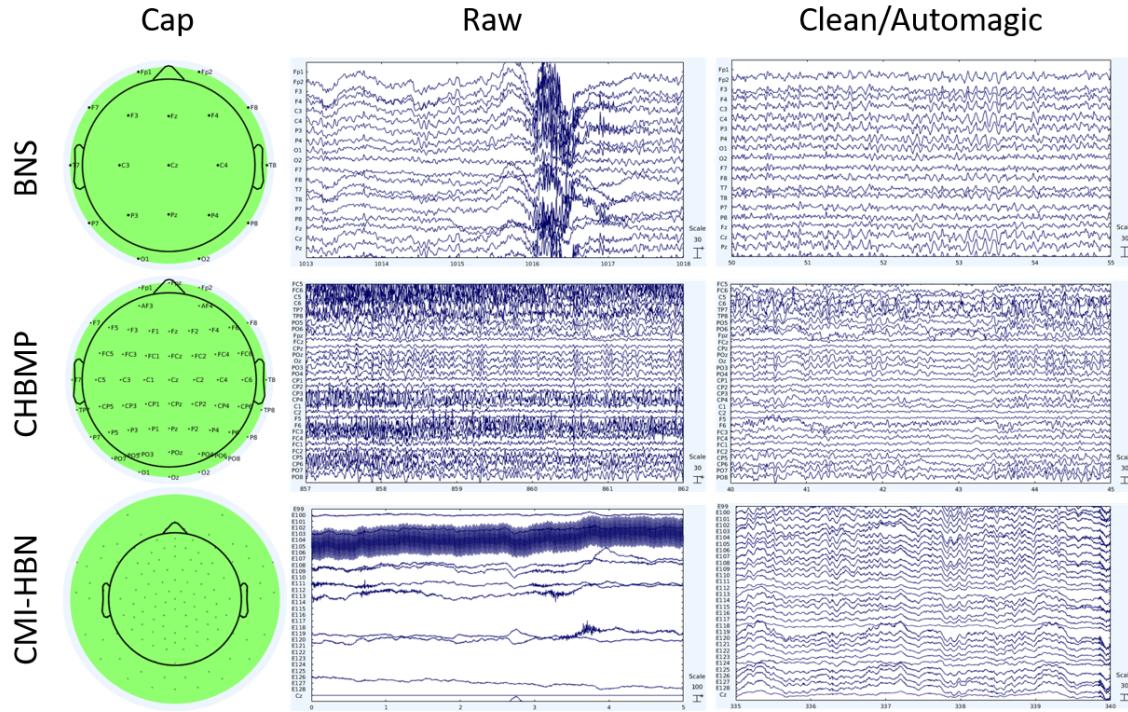


图 5-3 谱同构准则测试数据库样本示例。BNS: 巴巴多斯营养不良研究脑电数据库, CHBMP: 古巴人脑影像数据库, CMI-HBN: 美国儿童脑智研究院人脑网络数据库。BNS 和 CHBMP 的 Clean 数据是经专家挑选的稳态脑电数据, CMI-HBN Automagic 是原始数据经 Automagic 软件预处理后的数据。

5.3 数据

这里希望在样本量不同且电极配置不同的数据集中验证谱同构准则。我们从如图5-3中三个不同的数据库收集脑电数据：1. 美国纽约儿童脑智研究院-人脑网络（CMI-HBN）数据库^[216]，采用129通道按照GSN系统分布的EGI电极帽，采集频率为500Hz，1224例健康被试的静息态脑电数据，每一例数据包括原始数据和使用Automagic预处理后的数据；2. 古巴人脑影像（CHBMP）数据库^[161]，采用58通道按照10-10电极放置系统分布的电极帽，采集频率为200Hz，250例健康被试的静息态脑电数据，每一例数据包含原始数据和专家挑选的稳态脑电数据；3. 巴巴多斯儿童大脑发育与营养不良关系的研究^[217]（BNS）项目数据库，使用19通道按照10-20电极放置系统分布的电极帽，采集频率为200Hz，采集的51例健康被试静息态脑电数据，每一例数据包含原始数据和专家挑选的稳态脑电数据。

CMI-HBN 数据被试是儿童和青少年，CHBMP 数据被试覆盖整个生命周期，BNS 数据被试是 45-51 岁左右的成年人。三个数据库的原始脑电数据采集条件相当，都是静息态闭眼脑电。

从图5-3可看出，CMI-HBN 的原始数据质量最差，含有大量电极漂移和高频噪声等，经过 Automagic 预处理后数据波形看上去较为平稳；CHBMP 和 BNS 的原始数据在某些电极上或数据段内具有明显伪差，经专家视觉挑选稳态数据段后数据非常平稳。

5.4 结果与讨论

5.4.1 谱同构指数在数据库上的验证

这里分别应用谱同构准则到以上三个数据库共 1525 例健康被试的脑电数据。CMI-HBN 数据库中 1224 例脑电数据一方面来自儿童和青少年，其次使用了高密度 GSN129 型电极帽，采集到较多眼电，波动漂移、高幅、高频数据非常明显且包含有很多难以描述类型的伪差。CHBMP 中 250 例来自整个生命周期的数据，采用较为稀疏的 58 通道，有少量眼电和部分数据段上波动伪差、某些电极高阻抗产生的伪差等。BNS 中 51 例数据来自中年人，采用最稀疏的 19 通道，基本没有采集到眼电，数据段偶尔呈现因被试头动产生的伪差。对每一例数据首先按照 2.56s 的窗长分段再使用 multitaper 方法^[61] 计算交叉谱，平滑参数时半带宽积为 3.5，最大频率为 25Hz。CMI 原始数据和 Automagic 都是按照 Cz 作为参考来计算，因此这里对 CHBMP 和 BNS 的数据都采用 Cz 参考。尽管参考对谱计算有一定影响，但单极参考间的相互变换不会改变脑电数据质量太多，因此在数据库上计算 PaLOS 准则并没有比较平均参考和零参考。PaLOS 准则受参考因素的影响见下一节。

从图5-4中柱状图和直方图可看出 CMI 数据库上的谱同构准则（PaLOS index）中值从原始数据时的 0.98 减小到使用 Automagic 预处理后的 0.66，而 Cuba 的 CHBMP 数据库从原始数据的 0.38 增加到专家挑选后稳态数据段的 0.42，巴巴多斯 BNS 数据库从原始数据的 0.34 增加到专家挑选后稳态数据段的 0.43。该结果与预料的一致，因为 CMI 原始数据含有大量冗余噪声脑电信号几乎被完全淹没，交叉谱由于噪声高度同构，谱同构指数主要聚集在接近 1 的位置，使用 Automagic 进行预处理去除坏道和明显伪差后的数据质量因为被试个体差异有所不同，交叉谱反映出更加体现脑电在大样本被试上的个体差异，谱同构指数下降到中值为 0.66 但呈现更加离散的分布；古巴 CHBMP 数据库和巴巴多斯 BNS 数据库因为采用相同型号的脑电采集设备（Neuronic）且主试对数据采集质量控制较好，两个数据库中原始数据仅具有较少眼电和时间段较短的明显伪差，另外电极阵列具有更加稀

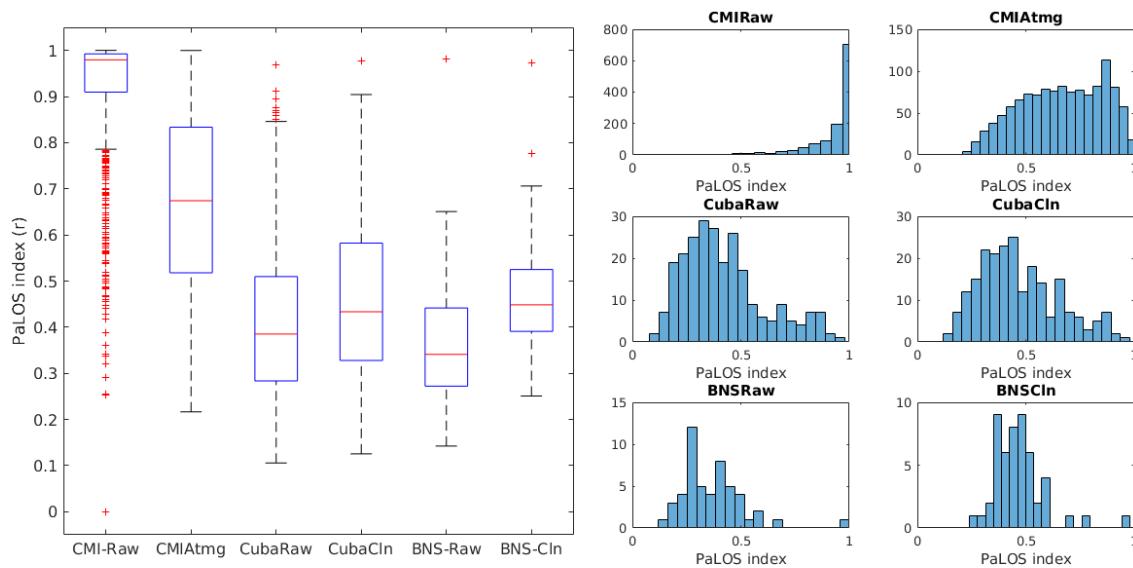


图 5-4 谱同构指数数据间对比。CMI-Raw: CMI-HBN 原始数据, CMIAtmg: 使用 Automagic 预处理后的 CMI-HBN 数据, CubaRaw: CHBMP 原始数据, CubaCln: CHBMP 经专家挑选的稳态数据段, BNSRaw: BNS 数据库中原始数据, BNSCln: BNS 数据库中经专家挑选的稳态数据段。

疏的 58 通道和 19 通道, 不易引入导联间干扰和因为短路效应引入共线伪差, 原始数据的谱同构指数中值在 0.34-0.38, 甚至低于 CMI 数据库中预处理后的谱指数中值, 由电生理专家视觉挑选出稳态数据段去除了伪差和非线性非稳态的动力学信息, 交叉谱中主要含有的是稳态数据信息, 同构性上升异质性下降, 谱同构指数中值增加到 0.42-0.43。因此, 谱同构指数 (PaLOS index) 可能有效地表征多通道脑电时间序列预处理后的数据质量和交叉谱的同构异质程度。

5.4.2 预处理步骤和参考因素比较

为分析谱同构指数在不同预处理步骤和参考之间的差异, 从 CMI 数据库中随机挑选 10 例数据, 分别变换原始数据参考为 Cz (在 Automagic 中重参考为鲁棒平均参考, Rb)、AR 和 REST 再进行 Automagic 软件分步预处理。图 5-5A 中表示三种参考情况下 10 例数据的谱同构指数随 Automagic 中原始数据 (Orig)、坏道挑选 (Prep)、滤波 (Filt)、眼电回归 (Reg)、伪差成分去除 (MARA) 和坏道插值 (Itpl) 步骤的变化。对 Itpl 步骤后的 10 例数据, Automagic 软件基于脑电时域信息如幅度、方差、坏道比例等质量控制准则, 不同参考下的质量控制结果一致, 其中被试 349、904 质量为差, 被试 117、948 质量为一般, 其他数据为良好。不同参考下的 10 例数据总体上都表明应用坏道挑选 (Prep)、眼电回归 (Reg) 和伪差成分去除 (MARA) 步骤会使谱同构指数上升, 相比, 滤波 (Filt) 步骤会使谱同构指数

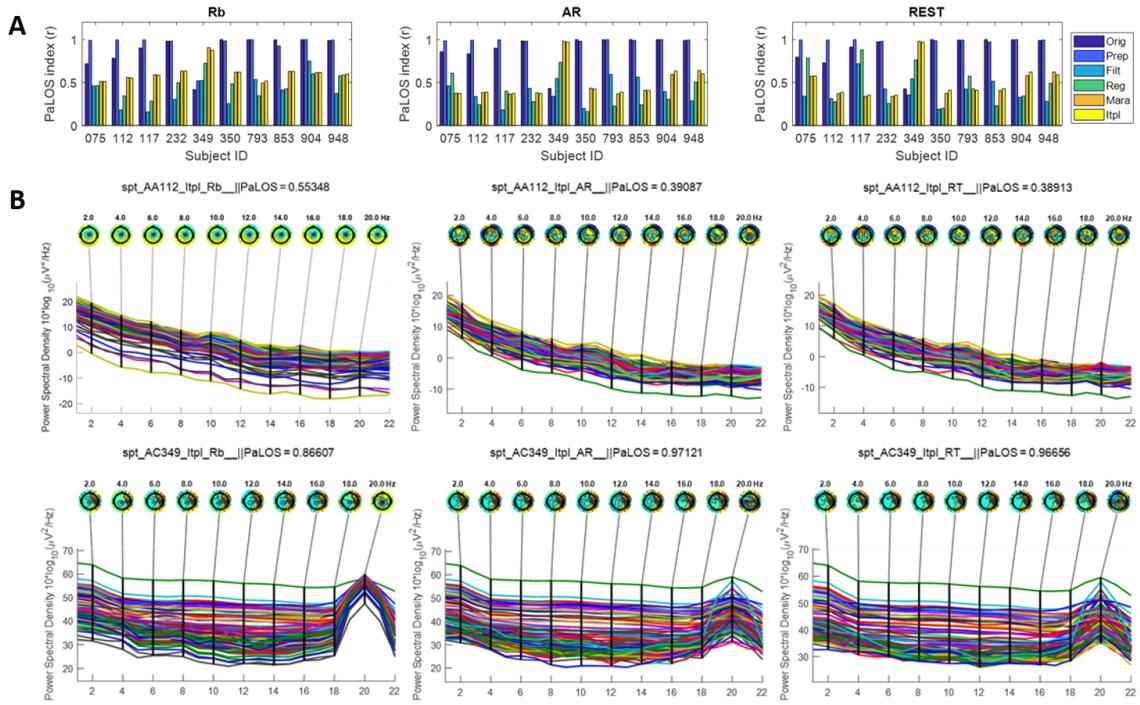


图 5-5 参考与预处理步骤分析。Rb: 始于 Cz 的鲁棒平均参考, AR: 传统平均参考, REST: 零参考。A. 谱同构指数随 Automagic 主要预处理步骤的变化趋势。B. 第一行: 谱异质的数据 112, 第二行: 谱同构的数据 349。

下降。质量为差的 349、904 数据的谱同构指数在 Automagic 分步处理中表现出与其它质量一般或良好的数据谱同构指数不同的分步变化趋势且 Itpl 步骤后的谱同构指数相对其它数据偏高。Prep 步骤中去除坏道、Reg 步骤中去除眼电、MARA 步骤去除更多的伪差成分, 特别是 MARA 步骤的独立成分分析去除的不同伪差成分和眼电、坏道统计学上接近相互独立代表原始数据中的异质性, 应用这些步骤都使得脑电数据丢失异质信息从而谱同构指数升高。滤波 (Filt) 后谱同构指数下降主要是由于带通滤波去除了频率较低 ($<1\text{Hz}$) 的信息, 而低频信息在谱曲线中对应较大的能量在原始数据中具有较大的幅度, 因此去除低频信息丢失数据的同构信息, 虽然丢失的高频信息代表数据的异质性, 但因为高频对应幅度较低、谱曲线中能量很小, 二者的抵消结果依然使数据丢失更多同构信息使谱同构指数下降。谱同构指数在噪声较强的数据预处理后下降但在预处理分步骤中可能出现上升再下降的趋势。数据的伪差程度不同, 分步骤计算的谱同构指数的上升下降趋势就不一致。因为脑电的质量控制缺乏真正的基标准, 还需要结合电生理专家的去伪差辅助分析, 分析更多数据集找到不同伪差程度数据在预处理步骤中谱同构指数的变化趋势, 甚至借助高性能计算平台进行大样本分析有望找到谱同构准则的阈值范围, 实现对数据预处理质量的更加精准的控制。

图5-5B中上下两行分别是一例好的数据112和一例差的数据349在不同参考下的多通道谱曲线和谱地形图分布。没有谱同构问题的112在三种参考下的谱同构指数为0.38-0.56，而具有谱同构问题的349在三种参考下谱同构指数为0.86-0.97，说明谱同构指数能表征实际是否存在谱同构的问题。不同参考间比较，对于112，AR和REST比Rb具有更符合谱异质情况的同构指数($0.39 < 0.55$)，对于349，AR和REST比Rb具有更符合谱同构情况的同构指数($0.97 > 0.86$)，但REST比AR对谱异质的112具有更小的同构指数，AR比REST对谱同构的349具有更大的同构指数。由此可见总体上REST和AR比Rb提供了更符合实际的谱同构指数证据，但REST和AR的差异并不明显。尽管不同参考不会影响自动化分析软件根据时域信息对数据的质量分类，但谱的同构异质性研究表明AR和REST比Rb更好。本章谱同构准则计算方法公开在<https://github.com/ShiangHu/PaLOS-index.git>中。

5.5 本章小结

本章发现预处理后脑电数据可能存在谱同构问题，基于共同主成分分析提出能表征脑电谱同构异质程度的PaLOS指数。结合自动化伪差去除和专家视觉挑选两种方法，在不同数据库中验证发现这种谱同构指数能有效表征多通道脑电时间序列预处理程度。谱同构准则有望作为大样本数据预处理后的一种初筛准则，避免因为应用强力预处理算法丢失掉与脑活动有关的信息而出现谱同构问题。

第六章 多国家定量脑电谱常模演化曲面研究

6.1 研究背景

前面几章节中参考选择和谱质量筛选准则研究为进行大样本定量脑电分析奠定质量基础。定量脑电是基于静息态脑电谱常模特征的诊断方法说明构建谱常模是定量脑电分析的关键内容，其作为一种无创工具已在神经系统疾病和健康人群脑功能研究中广泛应用^[218]。功率谱总结出脑电活动的线性稳态特征，与不同行为状态有关。静息态脑电谱含有四个基本节律频带^[219]: 慢波高幅与睡眠有关的 δ 节律 (0.5-3.5Hz)，更快波且幅度增加与困倦状态相关的 θ 节律 (4-7Hz)，与放松和闭眼状态有关的 α 节律 (8-12Hz) 以及清醒警觉状态下的 β 节律 (13-30Hz)。论文^[55,220]发现 α 节律谱峰与各种认知功能和精神疾病状态有关。功率谱是研究大脑信息处理和状态^[62,221]机制的常用手段。

谱特征与正常值的偏差可通过正常脑电数据库关于年龄因素做 z 变换调整后的谱特征均值和标准偏差来判定，z 变换得到的曲线或曲面称为谱常模演化公式或曲面^[17]。原始脑电主要特征的描述参数可弥补视觉定性分析的不足。基于宽带谱与单个频率点窄带谱的参数估计略有不同。描述参数通过 z 变换得到尺度调整且高度依赖于年龄。正常数据库中谱描述参数的 z 分数标准化^[18] 变换如下： $z = \frac{x-\mu}{\sigma}$ ，这里 x 是任何谱相关的参数， μ 和 σ 分别是正常人群该谱参数的均值和标准偏差。引入年龄和其他协变量能增加模型特异性和敏感性。该观点被论文^[17] 证明，随后得到研究^[16,222-224] 等的验证。因此，谱常模通常是宽带谱特征关于年龄的回归函数。

研究^[223]用脑电常模演化公式比较古巴和美国孩子，其中的演化公式模型源自美国人群分析^[17]，E R John 等认为常模相对独立于社会文化等因素且应存在跨文化间的可行性，但仅采用了宽带谱参数分析。Koenig 的论文^[225]用多国家 496 例脑电数据在毫秒时间分辨率比较微状态空间模式和特征，肯定脑电特征与年龄的强烈依赖关系。但 Koenig 并没进行频谱分析，其研究结果与脑电频域演化特征并不相关。本章是首个构建多国家脑电数据频谱常模的研究。脑电常模估计中，古巴研究团队的主要发现之一是宽带 δ 、 θ 、 α 、 β 谱与窄带谱存在不同。古巴研究团队对定量脑电模型和脑电常模的研究描述在论文^[161] 中，文中介绍古巴人类脑影像计划分为 19 世纪 90 年代和 2004-2006 年两个阶段，他们探究高分辨率谱模型作为宽带谱模型的替代选择。研究^[226]发现高分辨率下的脑电常模演化曲面能避免宽带谱常模在频域和空间上的混叠。接收操作特征 (Receiver Operating Characteristic,

ROC) 曲线分析证明高分辨率谱方法有更高的诊断准确率。另外，论文^[227]引入回归公式来计算演化曲面，描述了健康人群 log 变换后的功率谱均值与标准偏差关于频率和年龄的分布。构建常模曲面需要计算所有电极的功率谱以及每个频率点关于年龄的 z 分布。

某个孤立地区的谱常模已不能满足当前建立国际大样本脑电数据库进行定量分析的需求，脑电谱常模如何受到国家和个体的影响尚不清楚。神经科学的主要问题之一是从大量健康人群中获取影像数据并推断不同认知和情绪状态的潜在机制。常模可为识别大脑病理相关状态提供有用信息，提高干预神经老化、治疗精神紊乱方法的有效性。但用神经影像数据获取常模相当困难，如难以对不同磁共振扫描机复杂的数据记录过程实现统一，磁共振不同梯度间的比较也不可靠，更不用说最终估计常模。与此类似，脑电要处理放大器和记录系统间的差异及参考电极问题^[35] 等。国际脑影像计划正努力开展跟踪研究收集数以千计的被试，虽然目前人类脑连接计划^[228] 以功能磁共振和脑磁图为主，但很可能会引入脑电。这里用古巴人脑计划^[161] 中的脑电数据验证建立多国家谱常模的假设。

本章的研究问题是脑电窄带特征个体间差异较大，能否建立不依赖于国家和个体因素的常模；能否通过新方法建立大样本国际通用谱常模。研究^[16] 首次表明脑电宽带谱特征不受国家、民族与采集设备的影响，但该结果尚未在窄带脑电谱特征中得到验证。本章假设健康被试的脑电常模特征关于国家因素没有显著差异，首次报道大样本多国家脑电谱常模演化曲面。采用平均参考和专家甄选，分析来自瑞士、美国和古巴的 535 例被试脑电数据，构建多国家谱常模演化曲面。通过线性混合效应模型分析所有样本 log 尺度脑电功率谱与年龄、频率、国家和个体等自变量的关系，发现被试的出生国家对谱特征没有显著影响且与其它自变量没有交互关系，然而谱特征与年龄和频率高度相关。为准确估计谱常模演化曲面，对谱曲线在年龄和频率维度上进行非参数回归得到谱常模演化曲面发现：1. 慢波节律 δ 、 θ 在被试年龄较小时占更大比例，随着年龄增加逐渐减弱直至随后消失；2. α 节律在年纪较小时不存在，随着神经发育逐渐出现在枕顶叶且该节律的中心频率逐渐变高。该结果是神经发育和成熟脑电谱特征的常模表达式，是首个使用多国家脑电数据构建定量脑电谱演化曲面的研究。

6.2 研究方法

6.2.1 数据样本

来自三个国家的 535 例均按照 10-20 电极放置系统采集的静息态脑电数据：

250 例 古巴人类脑影像计划中古巴神经科学中心分别在 19 世纪 90 年代采集的

162 例数据和 2004-2006 年间采集的 88 例数据。

43 例 瑞士伯恩临床精神医院大学采集的 43 例数据。

242 例 美国纽约大学医学院脑研究实验室的 242 例数据。

论文^[16,161,223,225]描述了健康被试的遴选标准，所有被试在接近同等条件下采集数据，记录脑电时的被试年龄范围是 5.35-97 岁。样本的年龄分布如图6-1所示，图6-1A 说明多国家数据样本包含更多儿童和青少年、适量中年人和较少 65 岁以上的老年人。图6-1B 说明古巴 19 世纪 90 年代收集的数据覆盖 5.35-97 岁接近整个生命周期，2004 年左右收集的数据主要覆盖 17.5-47.22 岁的成年人，瑞士和美国的样本年龄分别是 10.17-16.25 岁和 6.02-25.93 岁。

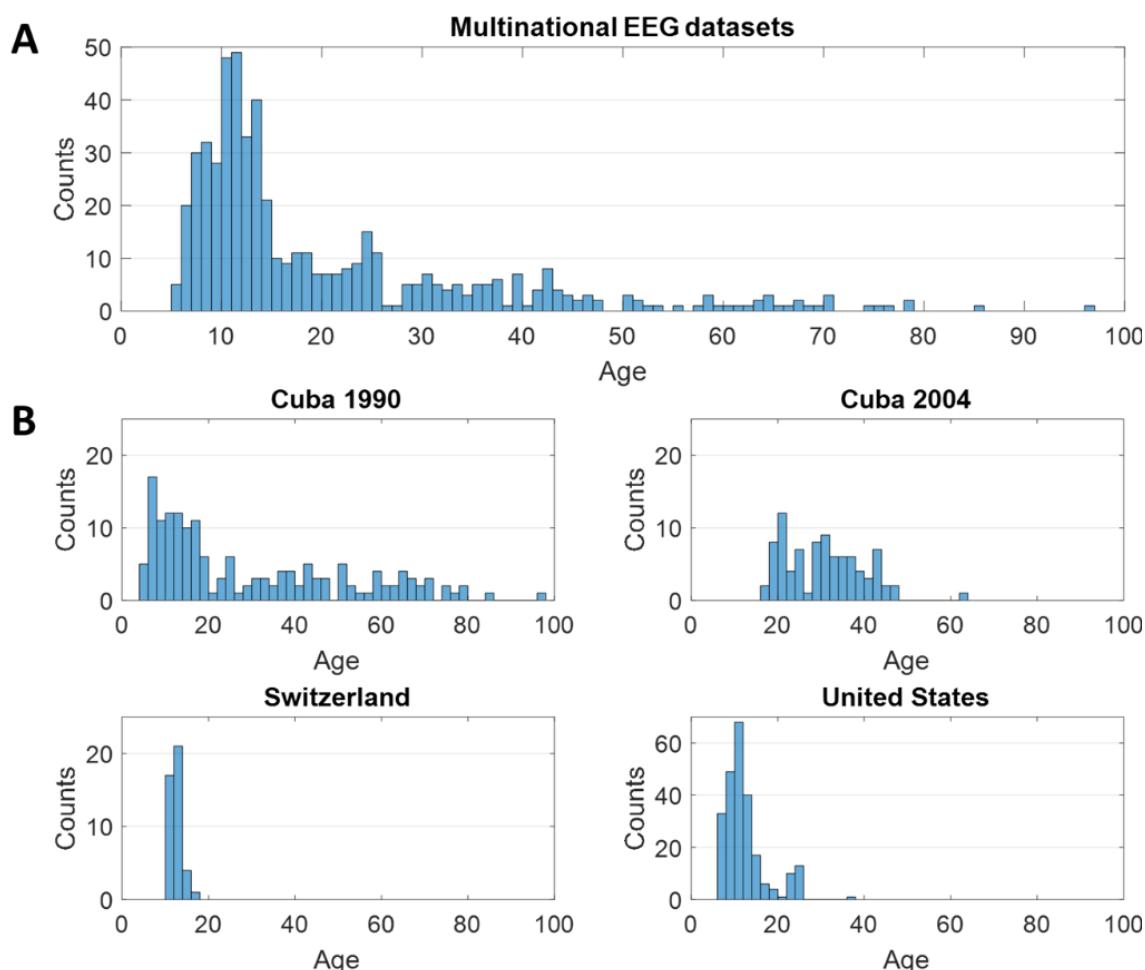


图 6-1 多国家脑电数据中覆盖生命周期的年龄分布直方图。A. 所有数据汇总视图，B.

每个国家数据视图。

古巴被试是从哈瓦那市约 11 万人口中随机选出的 603 个被试^[161]。闭眼静息态数字脑电是所有活跃电极同时参考到连接耳^[152,215]采集得到，电极放置系统按照国际 10-20 电极放置系统 (Fp1、Fp2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、

F8、T3、T4、T5、T6、Fz、Cz 和 Pz)。电极分布如图6-2所示，参考模态如图6-3B所示。所有被试的静息态脑电都是在安静且灯光昏暗并进行温控的房间内记录。记录过程中，被试坐在舒适的半斜臂椅上休息。古巴脑电采集的两个阶段使用相同样型如图6-3A所示的 MEDICID 03 Neurometric(NEURONIC S. A.) 放大器系统，但在 2004 年左右采集时比 19 世纪 90 年代用了更多电极。瑞士脑电数据记录时采用 Nihon-Kohen 标准脑电设备，具有与古巴脑电采集设备相似的参数和性能。美国纽约大学脑研究实验室设计了如图6-3B 所示的数字脑电数据采集分析系统 (DEDAAS) [229]。所有数据采样率均为 200Hz，每个被试可用数据为最短 60s 的连续无明显噪声片段。所有被试均签有知情同意书并经对应研究中心的伦理道德委员会批准。

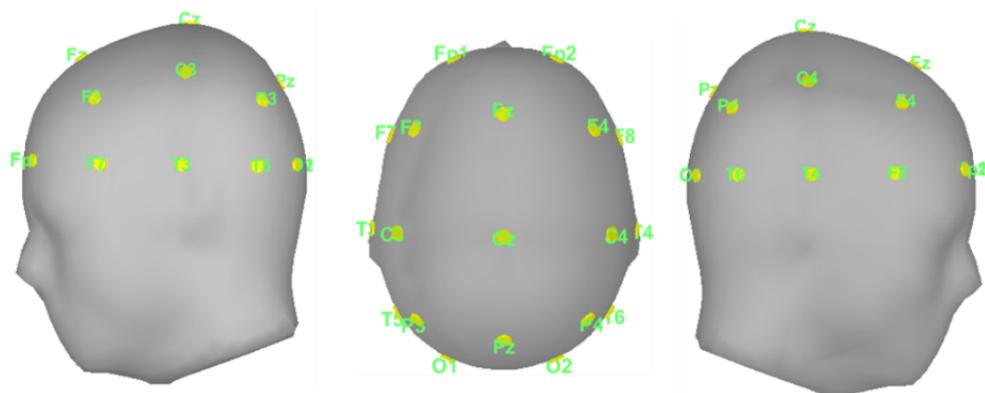


图 6-2 与 ICBM152^[230] 模板配准的国际 10-20 电极放置系统。

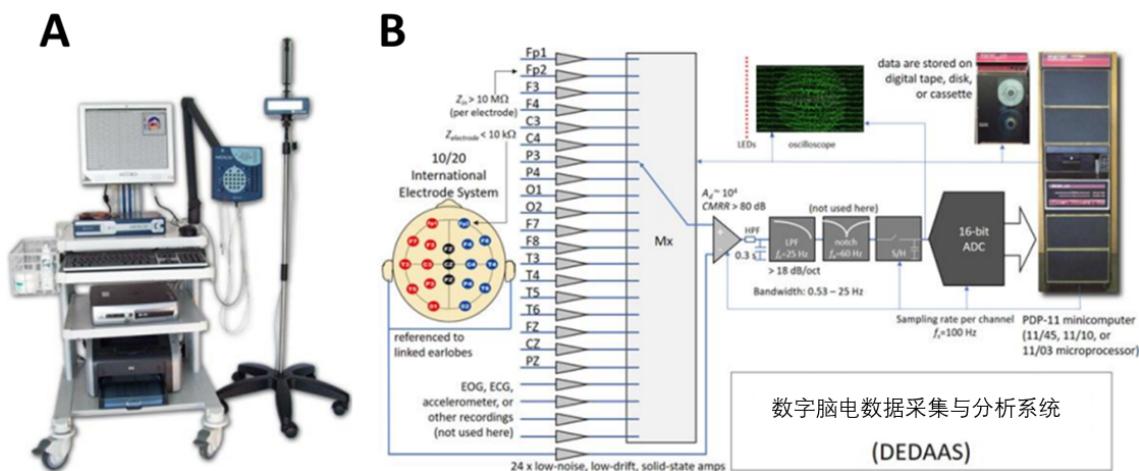


图 6-3 不同国家的脑电采集系统。A. 古巴 19 世纪 90 年代和 2004 年左右用的 MEDICID 03 Neurometric 系统；B. 美国脑电数据采集用的 John 在 19 世纪 70 年代设计的 DEDAAS 系统；瑞士的脑电数据用的标准 Nihon-Kohen 系统，暂无图片供显示。

6.2.2 数据分析方法

采用定量脑电技术识别谱特征分为如下步骤：1. 电生理专家视觉选出没有明显伪迹且接近稳态过程的数据段；2. 因为被试的整体年龄范围较广和个体差异较大难以对每个国家估计相应的头模型，且第二章中发现 19 通道下零参考与平均参考的效果相当，这里仅将原始脑电数据的连接耳参考变换为平均参考；3. 忽略选出脑电记录中可能存在的不连续性，对 20 多个连续不重叠的 2.56s 的数据段使用 multitaper 方法^[61]，设时半带宽积为 3.5 最大频率为 19.14Hz 估计交叉谱，得到从 0.3906 到 19.14Hz 以 0.3906 为分辨率的 49 个频率点。使用谱能量几何均值的方法矫正脑电数据中的全局谱尺度差异^[231]；4. 仅保留交叉谱的对角元，最终每个被试具有 $931(19 \text{ 电极} \times 49 \text{ 频率})$ 维头表谱特征，不再考虑电极间交叉谱；5. 通过视觉甄选多通道脑电功率谱，发现没有出现谱同构的情况；6. 每个被试脑电谱都进行 \log_{10} 转换，目的是进行回归分析时考虑高频谱的作用，如不进行尺度变换高频谱的作用容易被忽略。

为得到与协变量 (age、freq、country 和 individual) 有关的谱特征演化曲面，这里采用线性混合效应模型^[232,233]，该模型在描述因变量与自变量关系时调整多组变量的系数，由线性回归部分的固定效应和与特定区域人群个体相关联的随机效应组成。随机效应可能服从先验分布但固定效应并非如此。线性混合效应模型的标准形式^[232] 为

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{b} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

这里 $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{N_{ef} \times 1}$ 是维度为所有电极 \times 所有频率点的谱值向量， $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N_{ef} \times p}$ 是固定效应设计矩阵， $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^{p \times 1}$ 是固定效应的系数向量， $\mathbf{Z} \in \mathbb{R}^{N_{ef} \times q}$ 是随机效应设计矩阵， $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^{q \times 1}$ 是随机效应系数向量， $\boldsymbol{\varepsilon} \in \mathbb{R}^{N_{ef} \times 1}$ 是模型的残差向量。

线性回归模型能检验所有脑电数据的国家和个体因素如何影响 \log_{10} 转换后的功率谱变化。MATLAB 内置函数 fitlme 可以拟合线性混合效应模型，将相应变量拟合为固定和随机自变量的线性函数。固定效应是 5.35-97 岁区间内的年龄和 0.3906-19.14Hz 间的频率；随机效应中国家因素用数字 1-4 分别表示 Cuba 2004、Cuba 1990、Switzerland 和 United States，所有的个体用数字 1-535 来表示。尽管 Cuba 2004 和 Cuba 1990 来自相同国家，但两次采集的时间间隔很久且被试来自不同地区，因此被假设为具有不同国家因素以增加数据随机性，使构建谱常模中探究国家和个体因素更加严格。

这里通过比较不同模型选出最优线性混合效应模型。用 Wilkinson 符号^[234] 表示三种不同拟合模型，顺次去除一个随机效应：

模型一 固定效应（年龄和频率），随机效应（国家和个体），

$$lme_{CI} = \log_{10}(spt) \sim freq^4 \times age^3 + country + individual \quad (6-1)$$

模型二 固定效应（年龄和频率），随机效应（国家），

$$lme_C = \log_{10}(spt) \sim freq^4 \times age^3 + country \quad (6-2)$$

模型三 固定效应（年龄和频率），随机效应（空），

$$lme = \log_{10}(spt) \sim freq^4 \times age^3 \quad (6-3)$$

因被试数远大于变量数，设计矩阵的奇异性可能影响推断。更复杂的分步线性回归模型可校准从上述三种情况选出的模型找到满足如下两方面的自变量各项系数。即，1. 模型中应包含与因变量不太相关的自变量高阶项使模型尽可能完整；2. 引入过多自变量高阶项会增大模型复杂度降低预测准确度，要尽可能减少自变量阶数采用更简单模型避免过拟合。采用分步回归能较好地平衡自变量低阶项时的模型简单度和自变量高阶项时的模型复杂度。

另一方法是对 \log_{10} 功率谱采用非参数核回归观察演化曲面如何随年龄和频率变化。采用局部加权的分散平滑方法（locally weighted scatterplot smoothing, LOWESS）^[84,85,235] 能结合多个最近邻法基于的子模型，局部利用经典的最小二乘回归，整体通过非线性回归解决用简单方法不能很好解决的问题。这可通过拟合数据的关键自变量得到简单模型，建立能分段描述数据主要变化的函数。其优点在于不需要求出全局函数而是分段拟合数据。

6.3 结果

6.3.1 尺度因素去除

从古巴、瑞士和美国的脑电数据中各随机挑选年龄约 20 岁的被试并计算功率谱。因为古巴 2004 左右与 19 世纪 90 年代采集的数据尺度相同，这里只显示 19 世纪 90 年代的数据。图6-4A 表示不同国家脑电功率谱 \log_{10} 尺度上的幅度存在不同。这种幅度鲜明差异表明功率谱受到尺度因素影响。因此探究国家因素建立定量脑电谱常模演化曲面前必需去除尺度因素。图6-4B 由每个被试原始的 \log_{10} 功率谱减去该被试所有电极 \times 所有频率点下 \log_{10} 谱的平均得到，这种方法就是全局尺度因素去除。图6-4中三列数据分别来自三个国家约 20 岁的被试，AB 两行是去除尺度因素前后对比，实际上对所有谱数据都去除了尺度因素。

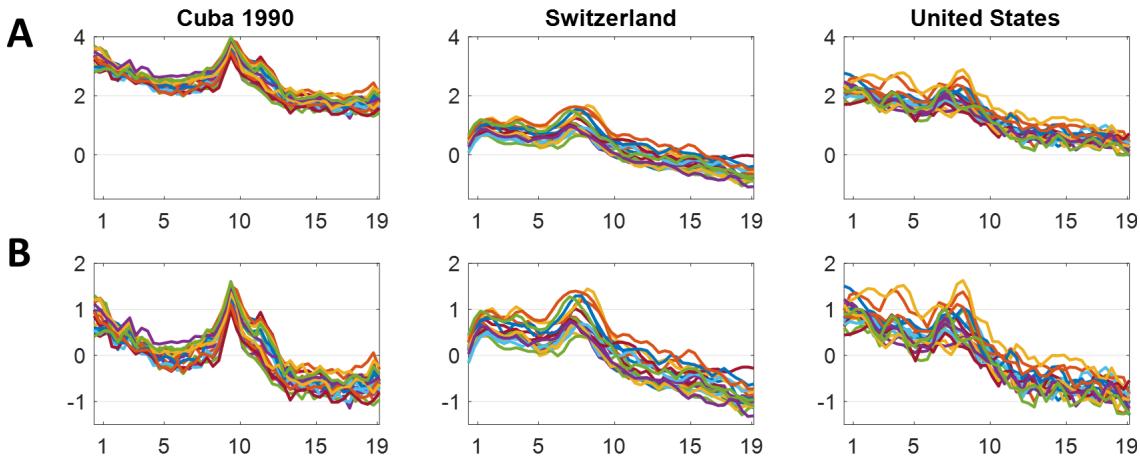


图 6-4 谱分析与尺度因素去除。A. 原始尺度; B. 去除尺度因素后; 所有子图中, Y 轴: \log_{10} 谱, X 轴: 0.3906-19.14Hz 频率点, 不同颜色曲线代表不同电极位置的谱。

6.3.2 混合效应选择

首先用 MATLAB 内置函数 `fitlme` 拟合 6.2.2 一节中的三种模型, 再用函数 `compare` 比较模型二和三, 用等式表示为 $result = compare(lme_{CI}, lme_C, NSim, 1000)$ 和 $result = compare(lme_C, lme, NSim, 1000)$, 仿真比较均重复 1000 次。图 6-5 表示 10-20 系统 19 个电极逐一关于模型间比较的显著性水平, 蓝色点表示模型一二 lme_{CI} 与 lme_C 的对比, 红色点表示模型二三 lme_C 与 lme 的对比, 可以看出所有显著性水平都大于阈值 0.05。以电极 O1 为例, 模型一二对比、模型二三对比均不显著, 前后二者的显著性水平分别为 $p=0.062$ 和 $p=0.50$ 。因此, 模型一二和二三的对比依次去除个体和国家这两个对拟合数据不具有显著作用的随机效应, 最终保留仅包含固定效应的模型三 $\log_{10}(spt) \sim freq^4 \times age^3$ 作为拟合谱数据的最合理模型。

6.3.3 分步模型选择

线性混合效应模型去除了国家和个体因素只保留频率和年龄且二者存在交互作用。进一步使用多项式回归的分步模型选择验证频率与年龄的交互效应。分步模型选择可以估计模型中不同幂次自变量的系数并统计对应幂次项的显著性 p 值。用 MATLAB 内置函数 `stepwiselm` 假设最高到多项式 5 次幂的模型 $\log_{10}(spt) \sim freq^5 \times age^5$, 对所有电极逐一进行模型选择, 得到模型系数的 $tStat$ 和 p 值。表 6-1 只汇总出电极 O1 处的结果, 表中行和列分别表示频率和年龄不同幂次项并只列出 $p < 0.05$ 的 $tStat$ 和 p 值。可以看出频率一次幂对多数年龄项都不显著, 频率的高幂次项和年龄的低幂次项因素具有明显交互作用, 说明谱随频率的变化比随年龄的变化更复杂, 且系数随着多项式的阶数升高而增加, 表明数据的复杂

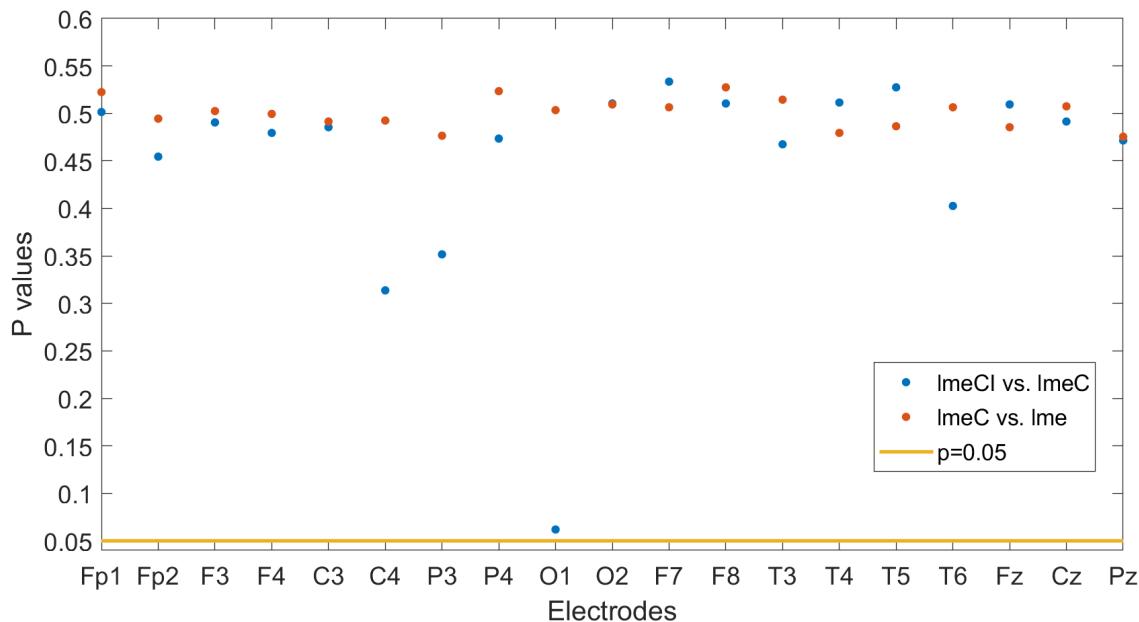


图 6-5 使用线性混合效应模型对 19 个电极逐一进行模型比较的显著性结果。

度可能被更高阶模型解释。尽管多项式回归可拟合三个国家 535 例被试在每个电极上功率谱随 0.3906-19.14Hz 以 0.3906 为分辨率的 49 个频率点以及图6-1中给定离散年龄值的变化，但被试数 535 远大于因变量数 2 造成多项式回归模型的设计矩阵高度奇异，多项式回归模型可能拟合数据中的主要变化但不能进行关于任意频率和任意年龄下功率谱的推断。因此在下一节中采用基于核的非参数回归。

	1	Hz	Hz^2	Hz^3	Hz^4	Hz^5
1			3.9 (1.08e-4)	-6.1 (1.2e-9)	10.8 (3.1e-27)	-18.6 (5.6e-77)
Age	2.4 (0.01)		2.6 (0.008)	3.8 (1.6e-4)	-6.5 (8.9e-11)	17.8 (8.4e-71)
Age^2	-2.6 (0.01)		2.0 (0.04)	-2.4 (0.01)	3.3 (0.001)	-17.0 (3.9e-64)
Age^3	2.6 (0.008)				-2.1 (0.02)	
Age^4	-2.6 (0.009)					
Age^5	2.5 (0.01)	-3.3 (8.4e-71)				

表 6-1 电极 O1 上分步模型多项式回归交互项的 tStat 值 (p 值)。p>0.05 的交互项略。

6.3.4 非参数核回归

使用 LOWESS 核回归得到如图6-6中的谱常模演化曲面。图中按照 10-20 系统的电极相对位置画出每个电极的功率谱随年龄和频率的变化曲面，排在上面的电极（如 Fp1、Fp2、F3、F4）指的是头表前额叶区域的电极，左右两侧的电极（如 T3、T4）分别对应头表左右颞叶区域的电极，中间和下方的电极（如 C3、C4、P3、P4、O1、O2）主要分布在头表顶枕叶区域。所有电极谱曲面颜色具有 [-1, 1] 的相

同尺度，是去除功率谱尺度因素后的共同范围。每个电极上脑电谱随着横轴年龄和纵轴频率的变化曲面就是脑电谱常模演化曲面。观察中间和下方电极上谱的总体演化趋势，发现慢波 δ 和 θ 节律在被试年龄较小时快速下降最后随着神经发育成熟明显减弱， α 节律随着年龄增加直至贯穿整个生命周期逐渐增强。前额叶和顶枕叶区域的电极谱常模演化曲面对比表明低频节律 δ 、 θ 在前额叶被试年龄较小时都存在，但 α 节律在儿童和青少年神经发育成熟前逐渐出现并在成年神经发育成熟后明显增强。多数研究表明位于顶枕叶的电极比前额叶的电极更容易记录到 α 节律活动，这一点在谱常模演化曲面上得到体现。大多数电极都表现出慢波 δ 、 θ 节律，但位于枕叶的电极（如 O1、O2）比额叶的电极（如 Fp1、Fp2）呈现衰减更快的趋势，这与多数研究中表明的慢波 δ 节律主要存在成人前额叶和儿童后枕叶的结果相吻合。

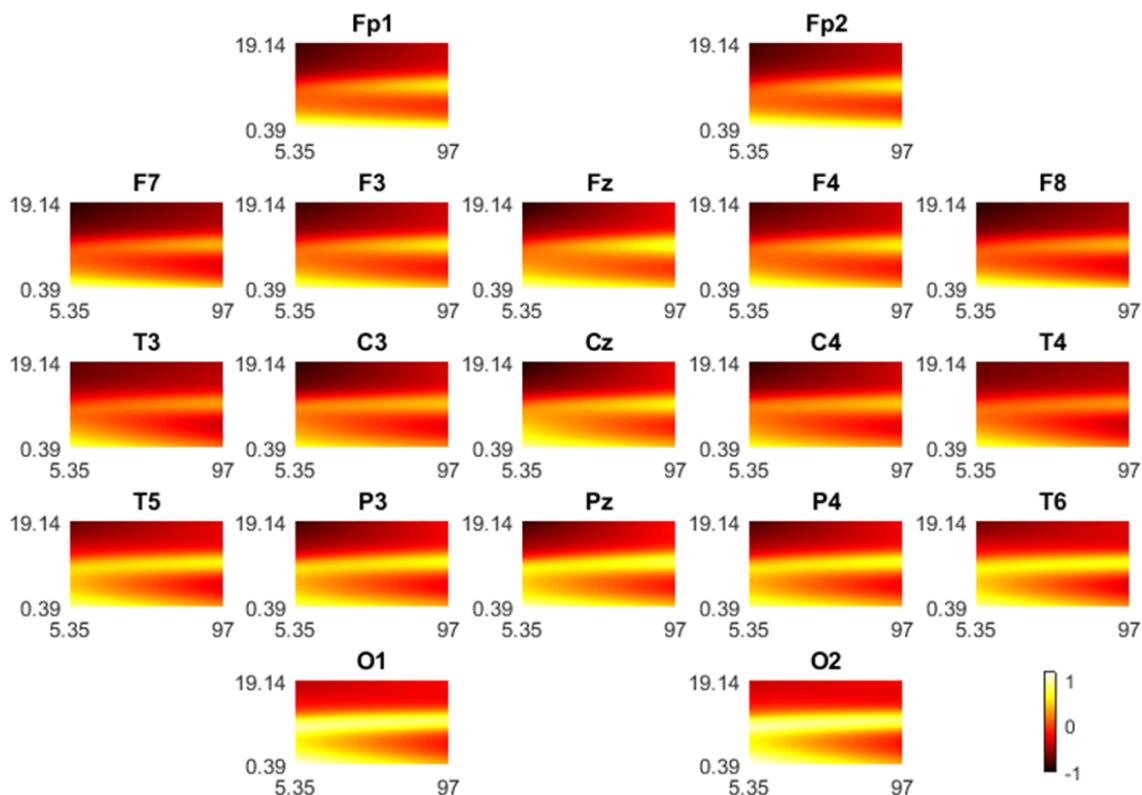


图 6-6 脑电谱关于年龄、频率的演化曲面，x 轴：5.35–97 岁，按照 \log_{10} 尺度画出，
Y 轴：0.39–19.14Hz。

6.4 讨论

去除脑电谱因不同采集设备产生的尺度因素，减少尺度对国家、个体因素的影响，采用线性混合效应模型发现国家和个体因素不会对拟合谱数据具有显著影响。这是首次发现被试个体的原始出生国家因素对脑电谱常模演化曲面没有显著影响，肯定建立多国家脑电谱常模的可能性。该结果支持论文^[223]中直接采用美国人脑电谱常模比较古巴和美国儿童的脑电数据，发现脑电谱常模相对不受社会文化因素影响。本章肯定出生国家不影响建立反映大脑发育成熟老化过程的谱常模。表6-1中总结出电极O1上 \log_{10} 谱与年龄、频率的关系，发现被试年龄和脑电频率具有显著交互效应。这些结果和以前研究^[236-238]中的发现高度一致，都发现年龄在个体神经发育中有重要作用。

静息态脑电功率谱一直被认为是与神经发育有关的有效生物标记物。脑电节律与年龄相关呈现不同特点，主要是慢波 δ 、 θ 节律谱随年龄增长逐渐衰减和快波 α 、 β 节律^[17,239-241]逐渐增强。论文^[242]发现健康儿童静息态脑电 θ 节律活动随着 α 节律的明显增强和 β 节律的零星出现而变弱。本章使用非参数回归技术-LOWESS得到对脑电谱演化曲面更详细的描述，凸显神经发育过程中年龄对脑电谱特征的影响。图6-6中所示结果与设想的相同，随着年龄增长慢波 δ 、 θ 衰减， α 波增强，静息态脑电谱显然随着年龄变化。

随年龄增长脑电活动呈现出 α 节律逐渐增加及 θ 节律逐渐变弱与儿童青少年的神经功能快速发育有关。静息态fMRI和脑电同步采集研究发现儿童发育中的脑电变化主要与年龄有关的神经功能改变有关，静息态BOLD信号的空间相干性可推断出局部和长程脑网络间的整合效应^[241]。本章使用古巴人脑影像计划中覆盖生命周期5.35-97岁的脑电数据综合定量分析儿童神经发育成熟再到个体老化过程中脑电谱特征的变化得到常模演化曲面。尽管论文^[226]已描述覆盖整个生命周期的谱常模演化曲线且采用具有0.3906Hz高频率分辨率的窄带分析，却只分析了古巴19世纪90年代的数据，采用被证明会带有较大失真的连接耳参考以及样条估计，本章采用多国家数据利用平均参考和非参数回归得到的常模演化曲面为定量分析精神紊乱等异常脑电数据提取疾病的脑电生物标记物奠定了基础。

将来需要收集其他国家或社会文化背景更加复杂人群的脑电数据检验这里得到常模的普适性，测试这种常模对疾病诊断中提取生物标记物的敏感性，也可开展脑电溯源分析计算多国家源空间的谱常模，甚至用源空间的脑网络连接指标建立网络连接模式随年龄变化的常模。可能不久基于谱常模和机器学习方法不需要考虑国家或年龄等因素就能预测代表被试神经功能的大脑年龄。

6.5 本章小结

本章分析具有不同社会文化背景的古巴、美国和瑞士脑电数据，采用线性混合效应模型分析发现脑电谱常模不受国家、个体因素的影响，采用非参数回归建立脑电谱常模演化曲面。这是第一个建立多国家通用脑电谱常模的研究。建立的头表脑电谱常模演化曲面覆盖生命周期并具有高频率分辨率，具有局部详细的演化特征。

第七章 定量脑电谱成分分解和特征提取的 $\zeta\pi$ 模型

7.1 研究背景

除上一章研究的谱常模，代表节律神经振荡的谱成分分解和参数提取对疾病诊断和神经反馈研究也十分重要，是定量脑电的关键内容。神经振荡产生电信号由神经元群突触后电位同步放电形成电流，最后被记录为头表脑电 (scalp EEG)、颅内脑电 (iEEG)、皮层脑电 (ECOG) 和脑磁 (MEG) 信号^[243]。节律神经振荡产生的兴奋抑制形成大脑运行的传感、运动控制和认知过程。认知功能如注意、记忆、意识和脑功能失调如精神紊乱、病态心理、精神分裂，以及皮层网络的本质都可通过对神经振荡的研究进行解释^[244–247]。脑电数据的频谱曲线提供了反映大尺度神经振荡的指纹特征^[200]。

定量脑电^[16, 248, 249]在 1970s 被提出时分解谱成分并刻画成分特征已成为当时的热门研究问题。L. H. Zetterberg 等^[250–252]通过设计滤波器识别频谱中的三种成分类型并用最大似然估计提取谱成分参数，忽略了不同谱成分在全频带上的叠加效应。随着定量脑电中计算机辅助分析诊断^[220]的出现，R. D. Pascual 等^[253]提出基于似然比检验的 $\zeta\alpha$ 模型以提取背景谱成分 ζ 和 α 节律谱成分参数，这种 $\zeta\alpha$ 模型利用 student t 型曲线^[254–256]拟合背景非周期振荡谱成分和 α 谱峰，但忽略其它频带的谱峰成分。A.K.I. Chiang 等^[257]通过线性回归自动拟合 α 频带上的多个子谱峰却没考虑其它频带和背景谱成分。最近，M. Haller 等^[258]提出 FOOOF 模型希望拟合非周期振荡 1/f 过程和位于不同频带的多谱峰，但采用的最小二乘法并非谱估计统计学意义上的最优准则，高斯核参数估计不能鲁棒地拟合形状多变的谱成分，同时先对谱曲线作 \log_{10} 变换再分解为线性可加的谱成分意味着谱成分自然尺度上是相乘关系，难以对结果进行解释。

本章从如下几点思考存在方法的不足：1. 非周期振荡形成的背景谱成分是严格遵守 1/f 过程还是仅幅度单调下降^[89]的谱曲线；2. 存在的谱分解方法利用最小二乘等不具有谱估计统计学意义的准则，采用固定参数形状的核函数如 t 型曲线或高斯核等参数拟合是否能鲁棒地拟合形状各异的谱成分；3. 是否存在比 FOOOF 中最小二乘更合理的准则来拟合谱成分；4. 如何确定谱曲线中待拟合谱峰的个数。

为拟合形态各异的谱峰，平滑的形态回归不依赖某种参数和形状可以更好地拟合曲线的形态^[259, 260]。与非周期振荡有关的背景谱成分可能仅是单调下降的函数，各个谱峰可看作先单调上升到谱峰再单调下降的函数。为找到谱估计的合理准则，Whittle 似然利用单频率下傅里叶系数基于中心极限定理服从圆周复正态分

布的假设，是谱估计统计学意义上的一致估计量^[261,262]。谱曲线拟合的关键之一是确定谱峰个数，一般可从：i) 数据驱动角度，谱峰个数就是出现在谱曲线中的波峰个数，被微小波谷隔开的相近两个波峰即为两个谱峰，这种情况下最佳拟合通过最大似然估计获得；ii) 模型驱动角度，谱峰个数不依赖视觉上的多少，不同频带的谱峰可能是谐波，谱峰间可累加或相互抵消，被小微波谷隔开的相邻波峰可视为一个连续大谱峰，这需要从以前的神经振荡研究中获取更多先验知识，这种情况下最小二乘法可能过拟合，需要结合神经生理学先验知识使用组稀疏^[263]（group lasso）算法。本章发现 MATLAB 内置函数 findpeaks 能计算谱曲线中谱峰的相对重要性并能获取最小峰值高度、最小峰值宽度等参数，有助于有效识别待拟合谱成分的个数。

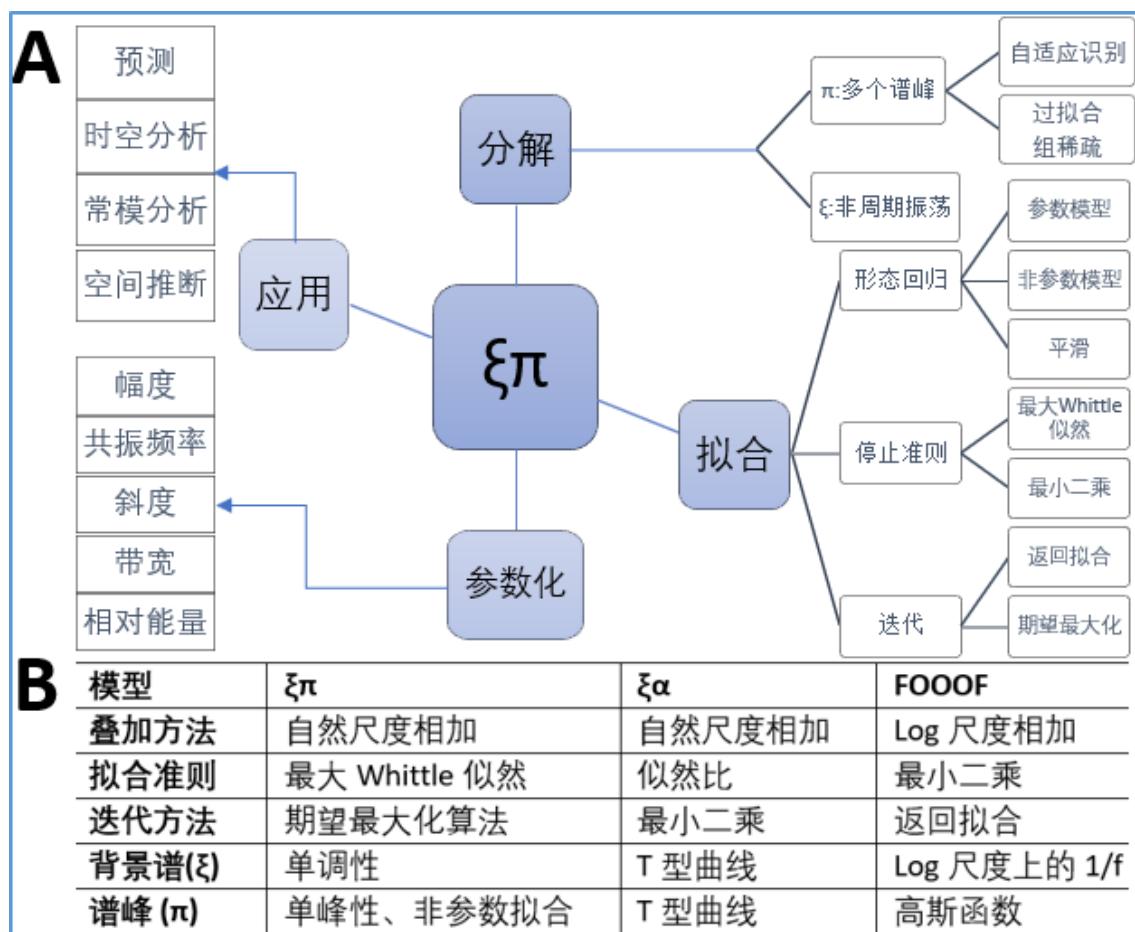


图 7-1 量化神经振荡谱曲线的 $\xi\pi$ 模型。A. $\xi\pi$ 模型综合视角，B. $\xi\pi$ 与 $\xi\alpha$ 、FOOOF 模型的比较。

量化神经振荡谱成分应该如7-1所示按整体系统的观点进行。因为分解谱曲线为几个未知谱成分累加和的过程接近于逆问题，未知谱成分是不同成分相互累加傅里叶系数的方差，利用方差成分模型和期望最大化算法^[232,264-266]可估计多种隐

藏谱成分。谱成分中提取的如振荡幅度、共振频率、带宽和斜率等参数对某个频带下的神经振荡有解释意义。 $\zeta\pi$ 模型具有广泛应用空间如 1. 用大样本正常人群数据构建头表和源空间的振荡谱常模；2. 提取谱特征作为研究认知过程和诊断精神紊乱的生物标记物；3. 用 iEEG 或 ECoG 数据基于有限空间采样估计全脑的谱振荡情况^[267] 和任意频率全脑空间谱参数地形图。

本章利用 Whittle 似然准则和非参数拟合通过期望最大化算法分解谱成分。对每个谱成分提取 t 型曲线有关的参数如振荡幅度、共振频率、带宽、偏斜度和斜率。这种对谱曲线的分解和参数提取模型称为 $\zeta\pi$ 模型，用 ζ 、 π 分别代表非周期振荡有关的背景谱成分和周期节律振荡形成的谱峰成分。 $\zeta\pi$ 模型的期望步骤相当于 Wiener 滤波器^[268,269] 分离不同谱成分的频域傅里叶系数，最大化步骤中通过最大化单调性和平滑约束的 Whittle 似然函数实现对谱成分的分离估计。将 $\zeta\pi$ 模型与 FOOOF 模型相比较，应用到 1772 例 iEEG 数据^[270] 并提取成分参数，对部分脑区有限谱成分参数进行高斯过程回归得到任意频率全脑空间谱参数成像，可能作为脑电溯源研究的谱地形图常模参照标准。与前人研究结果一致的谱参数地形图说明 $\zeta\pi$ 是一种有效的谱成分分解和特征提取工具。

7.2 研究数据与方法

7.2.1 颅内脑电数据

加拿大蒙特利尔神经病学研究所公开的正常静息态闭眼颅内脑电数据库^[270] 包含加拿大和法国三家医院的 106 位癫痫病人(女 54 位，年龄 33.1 ± 10.8 岁)接受开颅手术时被植入正常脑区的电极在非癫痫发作清醒安静闭眼状态记录的脑电数据。每个被试的电极位置不同，106 位被试的电极总数达到 1785。其中 89 位被试采用 1520 个立体空间穿刺电极、17 位被试采用 265 个皮层表面条状或片状电极。左右侧大脑半球分别被覆盖 1066、719 个电极，大脑灰质和皮层表面的电极覆盖率分别为每立方厘米 2.7 和 0.9 个。全脑被自动划分为 38 个脑区，每个脑区电极数范围为 6-178 个。

B. Frauscher 等^[270] 使用 Minctools 和 IBIS 架构^[271] 将颅内电极的解剖位置配准到立体空间，再将每个病人术中显示有电极位置的 CT 或 MRI 图像与病人术前的 MRI 图像线性配准。术前 MRI 图像被非线性配准到 ICBM152 非线性对称脑模型^[272,273] 使 106 例病人正常脑区的电极累积为共同空间的 1785 个电极颅内数据集。所有电极变换到共同三维空间并几乎覆盖左右半球便于对全部活动进行组分析和可视化。如图 7-2 所示，106 个被试的磁共振结构数据与电极位置被配准到共同的 ICBM152^[272,273] 立体空间。

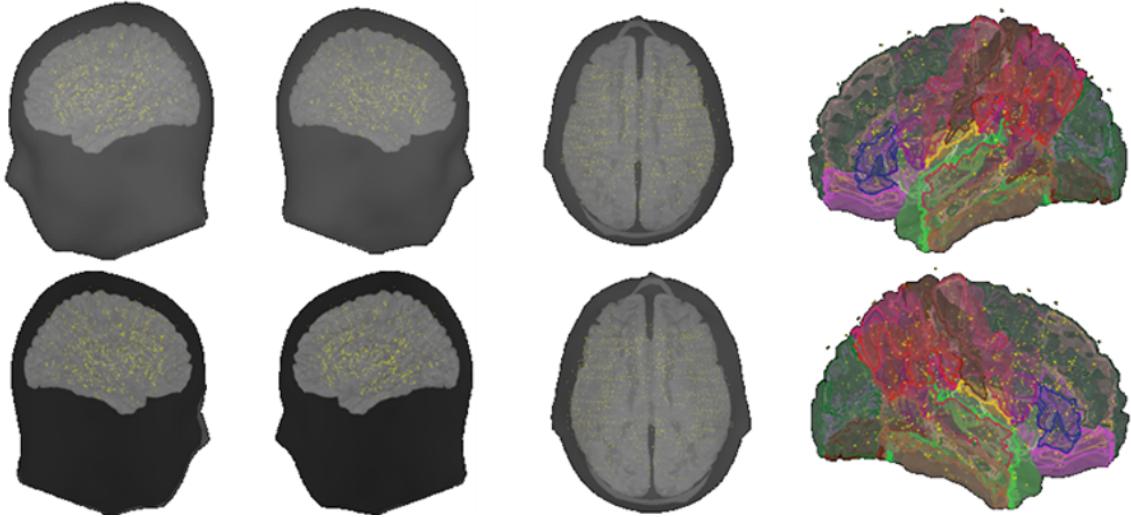


图 7-2 颅内正常脑电数据集的电极分布与分区。黄点表示电极位置。前两列从左到右从上到下分别表示左右半球的外侧和内侧视图，第三列上下两图分别表示自头顶向下和自下向头顶的视图，最后一列表示左右半球分区。

下载到的数据集中仅有 1772 个电极的脑电数据。1772 通道脑电数据经电生理专家视觉筛选保留至少 60s 无噪声数据。颅内脑电采集使用每个电极上的局部双极参考^[274]，这与头表参考问题无关。所有数据采样率均为 200Hz，将原始数据分为 2.56s 的数据段，设时半带宽积为 3.5、最大频率为 60Hz 使用 multitaper 法^[61]估计功率谱。

7.2.2 谱曲线分解

先对脑电数据分段再对每段作快速傅里叶变换得到傅里叶系数。如果 y_ω 是数据段 l ($l = 1, \dots, N_l$) 在频率 ω ($\omega = 1, \dots, N_\omega$) 处的傅里叶系数， $z \in \mathbb{R}^{N_k \times 1}$ 是单位向量，用以叠加 $b_\omega \in \mathbb{C}^{N_k \times 1}$ 中包含的数据段 l 和频率 ω 时 N_k 个成分的傅里叶系数， $\Sigma_\omega = diag(\sigma_\omega)$ ， $\sigma_\omega = [\sigma_\omega^1, \dots, \sigma_\omega^{N_k}]^T$ ， $\varepsilon_\omega \sim N^{\mathbb{C}}(0, \sigma_\varepsilon)$ 是所有频率上的傅里叶系数分解残差（假设具有常数方差），那么傅里叶系数分解模型是

$$y_\omega = z^T b_\omega + \varepsilon_\omega \quad (7-1)$$

估计的谱是所有数据段上傅里叶系数的样本方差

$$s_\omega = \frac{1}{N_l} \sum_{l=1}^{N_l} y_{\omega,l}^* y_{\omega,l} \quad (7-2)$$

指定实际计算得到的谱为 s_ω , 理论上待拟合的谱为 σ_ω , Whittle 似然^[261,262,275] 定义为

$$\ell_w = \sum_{\omega=1}^{N_\omega} \{\log \sigma_\omega + s_\omega / \sigma_\omega\} \quad (7-3)$$

给定观测模型(7-1), 脑电谱曲线分解转换为对傅里叶系数 \mathbf{b}_ω 方差的估计。利用方差成分模型和期望最大化算法^[264], 未知参数的向量为 $\boldsymbol{\theta}_\omega^i = (\boldsymbol{\sigma}_\omega^i; \sigma_\varepsilon^i)$, 则完全负 log 似然表达式为

$$\ell_c = \sum_{\omega=1}^{N_\omega} \sum_{l=1}^{N_l} \{\log \sigma_\varepsilon^{(i)} + \sigma_\varepsilon^{(i)-1} \varepsilon_\omega^{(i)*} \varepsilon_\omega^{(i)} + \log |\Sigma_\omega^{(i)}| + \mathbf{b}_{\omega,l}^{(i)*} \Sigma_\omega^{(i)-1} \mathbf{b}_{\omega,l}^{(i)}\} \quad (7-4)$$

7.2.2.1 期望步骤

(7-1)中 y_ω 的方差是 $c_\omega^{(i)} = \Sigma_{k=1}^{N_k} \sigma_\omega^{k(i)} + \sigma_\varepsilon^{(i)}$ 。根据最小模最小二乘解和矩阵逆引理^[151] 得到

$$\mathbf{E}_{\boldsymbol{\theta}_\omega^{(i)}}(b_\omega^{k(i)} | y_\omega) = \sigma_\omega^{k(i)} c_\omega^{(i)-1} y_\omega \quad (7-5)$$

显然, 这里不同频谱成分频域傅里叶系数分解是一个 Wiener 滤波^[268,269] 问题。在期望步骤还可推出

$$d_\omega^{k(i)} = \mathbf{E}_{\boldsymbol{\theta}_\omega^{(i)}}(b_\omega^{k(i)} b_\omega^{k(i)*} | s_\omega) = \sigma_\omega^{k(i)} + (s_\omega - c_\omega^{(i)}) c_\omega^{(i)-2} \sigma_\omega^{k(i)2} \quad (7-6)$$

$$e_\omega^{(i)} = \mathbf{E}_{\boldsymbol{\theta}_\omega^{(i)}}(\varepsilon_\omega^{(i)} \varepsilon_\omega^{(i)*} | s_\omega) = \sigma_\varepsilon^{(i)} + (s_\omega - c_\omega^{(i)}) c_\omega^{(i)-2} \sigma_\varepsilon^{(i)2} \quad (7-7)$$

7.2.2.2 最大化步骤

条件完全负 log 似然函数是

$$Q(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\theta}^i) = \sum_{\omega=1}^{N_\omega} \{\log \sigma_\varepsilon + e_\omega^{(i)} / \sigma_\varepsilon + \sum_{k=1}^{N_k} (\log \sigma_\omega^k + d_\omega^{k(i)} / \sigma_\omega^k)\} \quad (7-8)$$

这里 $\sigma_\omega^{k(i+1)}$ 是对 $d_\omega^{k(i)}$ 的近似估计量, 通过平滑形态约束的 Whittle 似然函数来拟合。

假设(7-1)中傅里叶系数分解残差的方差在所有频率上为常数, 在最大化步骤可以计算为

$$\sigma_\varepsilon^{(i+1)} = \frac{1}{N_\omega} \sum_{\omega=1}^{N_\omega} e_\omega^{(i)} \quad (7-9)$$

7.2.2.3 不完全似然函数

$$\ell_{ic} = \sum_{\omega=1}^{N_\omega} \sum_{l=1}^{N_l} \{ \log \sigma_e^{(i+1)} + \varepsilon_\omega^{(i)*} \varepsilon_\omega^{(i)} / \sigma_e^{(i+1)} \} \quad (7-10)$$

理论上直到不完全似然函数收敛，期望最大化算法完成迭代。

7.2.3 谱成分拟合

谱成分拟合指的是谱曲线分解最大化步骤对 $d_\omega^{k(i)}$ 的拟合。把所有频率对应的标量谱存为向量得到 $\mathbf{d}^{k(i)} = [d_1^{k(i)}, \dots, d_\omega^{k(i)}, \dots, d_{N_\omega}^{k(i)}]^T$ 和 $\boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)} = [\sigma_1^{k(i+1)}, \dots, \sigma_\omega^{k(i+1)}, \dots, \sigma_{N_\omega}^{k(i+1)}]^T$ 。
(7-3)中的 Whittle 似然进一步表示为：

$$\ell_w^{(i+1)} = \mathbf{1}^T (\log \boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)} + \mathbf{d}^{k(i)} \odot \boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)}) \quad (7-11)$$

使用平滑和基于单调性形态约束^[259,276]对 $\boldsymbol{\sigma}^k$ 估计的目标函数是

$$\hat{\boldsymbol{\sigma}}^{k(i+1)} = \arg \min_{\boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)}} \ell_w^{(i+1)} + \lambda \|\mathbf{D}_3 \boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)}\|_2^2 \quad s.t. \quad \boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)} > 0, \mathbf{D}_1 \boldsymbol{\sigma}^{k(i+1)} < 0 \quad (7-12)$$

这里 λ 是调整平滑程度的参数， \mathbf{D}_3 是三阶差分矩阵平滑算子， \mathbf{D}_1 是（修正的）一阶差分矩阵梯度算子。如果 $\mathbf{d}^{k(i)}$ 是单调递减曲线， \mathbf{D}_1 就是一阶差分矩阵梯度算子，对于谱峰成分 \mathbf{D}_1 在谱峰最大值左侧的元素反转正负号，即谱峰最大值左右在梯度算子中分别具有负梯度和正梯度。在对非周期振荡谱成分 ζ 和周期节律振荡谱成分 π 的拟合中，调整平滑度的参数分别设为 0.1 和 10^{-5} ，这些参数是经过一定范围搜索后得到，实际中是否使用精确的平滑度参数值对谱拟合的效果影响不大，主要作用在保证单调性形态约束的前提下微调平滑性。

7.2.4 谱拟合误差

对每个电极上的谱曲线，记实际待拟合的谱曲线为 Spt、拟合出的谱曲线为 Fit，则拟合误差计算为

$$RE = \|Spt - Fit\|_2 / \|Spt\|_2 \quad (7-13)$$

7.2.5 谱成分参数量化

尽管最大化步骤中采用非参数法拟合单个谱成分，仍需要逐一提取单个谱成分的参数以量化谱特征。考虑到每个谱成分的曲线只代表某特定频率范围特定电极位置的振荡事件，面对样本量少且群体标准偏差未知的情形可近似认为谱曲线

是接近对称分布的铃形曲线，采用 student t 型分布曲线表示为

$$f(\omega) = a / \{1 + [(\omega - \mu) / \tau]^2\}^{\exp^v} \quad (7-14)$$

这里 f 是谱成分在频率 ω 时的功率谱值， a 、 μ 、 τ 、 v 分别是该谱成分的最大谱振荡幅度、共振中心频率、幅半频带宽度和斜率，采用了与 $\zeta\alpha$ 模型^[253] 类似的参数提取方法。

7.2.6 皮层振荡谱图绘制

从颅内某些位置的脑电谱提取到的参数仅反映特定空间位置特定频率的振荡。为获取任意空间位置、频率的谱值，这里采用地学统计中的高斯过程回归 (Kriging) 根据已知参数估计未知参数。

7.2.6.1 大脑皮层空间几何学处理

获取到的颅内脑电数据集仅有 1772 个电极的数据，配准到 ICBM152 头模型具有 238436 体素点远超过电极数 1772，这样同多个相近的体素点可能位于同一个电极周围。为提高从有限电极观测到全脑空间的估计准确性，采用 MATLAB 中 `reducepatch` 方法将左右脑半球的网格三角形面个数都减少到 6000，空间降采样后全脑的网格顶点为 $N_v = 6004$ 个。根据颅内电极和网格顶点坐标找到离电极位置欧式距离最近的网格顶点。按照全脑皮层中网格顶点形成三角形面相互连接的关系建立权重非 0 即 1 的对称连接矩阵，然后基于该连接矩阵再建立无向连接图使用 Dijkstra 算法^[277] 得到全脑网格顶点间的最短路径长度矩阵 $\mathbf{G} \in \mathbb{Z}^{N_v \times N_v}$ 。

7.2.6.2 高斯过程回归超参数选择

记所有电极谱成分个数为 $K = \sum_{e=1}^{1772} k_e$ ，所有谱成分所在大脑网格顶点间的最短路径长度矩阵为 $\mathbf{G}_v \in \mathbb{Z}^{K \times K}$ ，共振频率间隔为 $\mathbf{G}_\mu \in \mathbb{R}^{K \times K}$ ，谱成分振荡幅度为 $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^{K \times 1}$ ，谱成分关于路径长度和共振频率间隔的标准偏差分别为 λ_d 、 λ_μ 。谱分解后可知每个电极谱成分个数 k 和谱成分的共振频率 μ ，按照逐一电极顺序依次对每个谱成分标定距离最近的大脑网格顶点 $\mathbf{v} \in \mathbb{Z}^{K \times 1}$ 并计算出所有谱成分共振频率间隔矩阵 \mathbf{G}_μ 。然后对所有谱成分所在网格顶点间最短路径长度矩阵和所有谱成分共振频率间隔矩阵计算超参数，表示为

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_v &= \mathbf{G}(\mathbf{v}, \mathbf{v})^{\circ 2} & \mathbf{W} &= \exp^{(-\frac{\mathbf{G}_v}{\lambda_d} - \frac{\mathbf{G}_\mu^{\circ 2}}{\lambda_\mu})} - \mathbf{I}_K \\ \tilde{\mathbf{a}} &= \mathbf{W} \odot \left[\left(\sum_{k=1}^K \mathbf{W}(:, k) \right) \mathbf{1}_K^T \right] \mathbf{a} & (\tilde{\lambda}_d, \tilde{\lambda}_\mu) &= \arg \min_{\lambda_d, \lambda_\mu} \|\tilde{\mathbf{a}} - \mathbf{a}\|_2 \end{aligned} \quad (7-15)$$

这里 \circ 表示矩阵元素幂。

7.2.6.3 全脑空间谱估计与地形图绘制

设预插值估计频率点为 ω , 该频率点下全脑空间所有网格顶点上谱值为 \mathbf{p}_ω , 则

$$\begin{aligned} \mathbf{G}'_v &= \mathbf{G}(:, v)^{\circ 2} & \mathbf{G}'_\mu &= \mathbf{1}_K(\boldsymbol{\mu}^T - \omega)^{\circ 2} \\ \mathbf{W}' &= \exp\left(-\frac{\mathbf{G}'_v}{\lambda_d} - \frac{\mathbf{G}'_\mu}{\lambda_\mu}\right) & \mathbf{p}_\omega &= \mathbf{W}' \oslash \left[\left(\sum_{k=1}^K \mathbf{W}'(:, k)\right) \mathbf{1}_K^T\right] \mathbf{a} \end{aligned} \quad (7-16)$$

利用全脑的网格顶点和三角形面信息可将任意频率下谱值 \mathbf{p}_ω 绘制到三维空间地形图上。

7.3 结果与讨论

7.3.1 初始化拟合

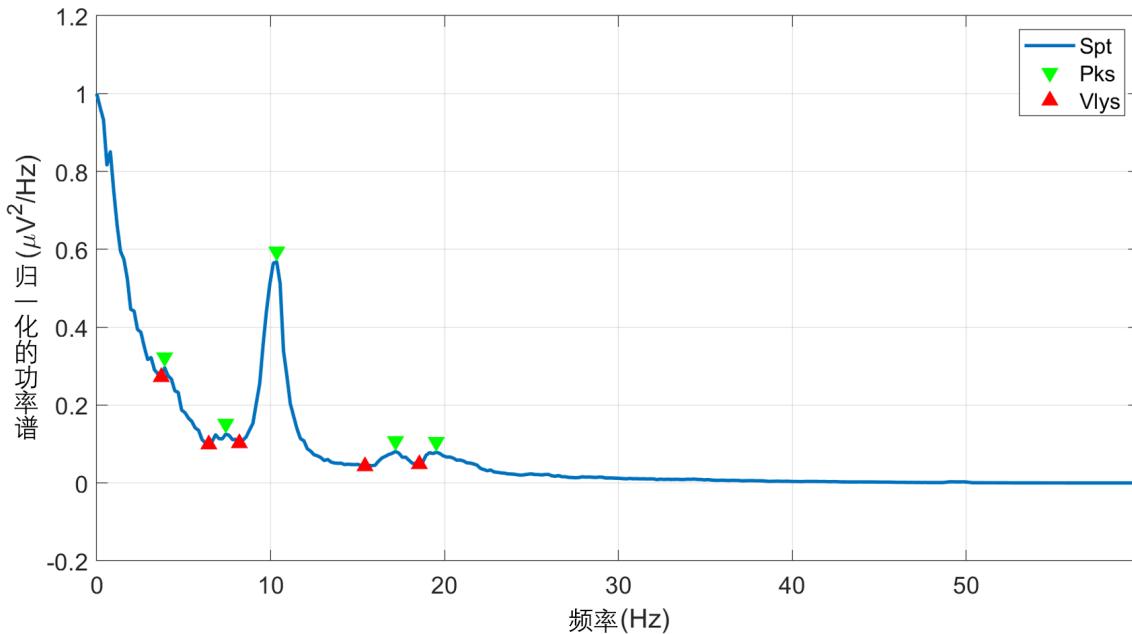


图 7-3 初始化获取谱峰、谱谷位置。Spt: 实际脑电数据分析得到的谱曲线, Pks: 谱峰位置, Vlys: 谱谷位置。

选择恰当初初始化参数是使用期望最大化算法减少迭代次数保证收敛到全局最优的关键。虽然期望最大化算法是一种聚类数已知的成分混合模型, 谱曲线拟合问题中每个电极的谱曲线中谱峰个数不同且共振频率位置未知, 我们无法先验地确定谱成分个数。因此初始化的必要任务是确定谱曲线中待拟合成分个数。MATLAB 信号处理工具箱中对测量信号进行特征提取的描述统计学函数 `findpeaks`

能较好地提取峰值。`findpeaks` 具有最大峰值个数、最小峰值高度、最小峰值相对重要性、最小峰值高度差、最小和最大峰值宽度等参数。其中最小峰值相对重要性参数定义了谱峰下积分面积相对于周围其他谱峰的重要性，本章一般设为 0.02。峰值高度和宽度可作为辅助参数，但峰值高度受到最大谱值的影响，对谱曲线按照最大谱值归一化，设最小峰值高度为 0.06、最小峰值宽度为 0.2。图7-3是用 `findpeaks` 和上述参数在一例真实脑电谱曲线中提取的谱峰和谱谷位置。可看出 `findpeaks` 能较好地抓取谱峰的位置。根据谱峰的位置、高度以及 `findpeaks` 函数返回的谱峰宽度等参数可通过 t 型曲线初步拟合每个谱成分作为期望最大化算法对每个谱成分的初始拟合。

7.3.2 $\zeta\pi$ 与 FOOOF 模型效果比较

谱曲线拟合和成分特征提取方法中，Zetterberg 等的方法^[250-252] 是基于滤波器设计，Pascual 的方法^[253] 只能拟合 α 谱峰和背景非谱峰成分，Chiang 的方法^[257] 只对 α 频带的多个子谱峰进行拟合，只有 Haller 等的方法 FOOOF^[258] 可拟合多种谱峰和背景非谱峰成分。因此这里仅比较 $\zeta\pi$ 与 FOOOF 模型的拟合效果。

FOOOF 模型先对实际谱数据作 \log_{10} 变换再对背景振荡和谱节律成分按线性相加模型分别拟合。与之不同， $\zeta\pi$ 模型直接在原始自然尺度上进行分解和拟合。为与 FOOOF 工具包的原始结果对比，这里将 $\zeta\pi$ 自然尺度上的拟合结果画到 \log_{10} 尺度。图7-4D 是使用 FOOOF 模型的 Python 工具包对一例实际脑电谱数据拟合输出的原图。 $\zeta\pi$ 模型与 FOOOF 模型的效果比较分别表示在图7-4ABC 中，依次是全模型对谱曲线的整体拟合效果、对背景非周期振荡曲线的拟合效果和对节律周期振荡谱峰成分的拟合效果。图7-4A 表明 $\zeta\pi$ 模型比 FOOOF 模型拟合效果更好，拟合出的谱曲线基本和实际相重合，而 FOOOF 模型拟合出的曲线严重偏离实际谱曲线。图7-4B 中 $\zeta\pi$ 模型拟合出的非周期背景振荡谱曲线较好地吻合实际谱曲线的背景振荡非谱峰位置，然而 FOOOF 模型甚至在低频处拟合出比实际高很多、在高频处比实际低很多的曲线。 $\zeta\pi$ 与 FOOOF 模型对周期节律振荡谱成分的效果对比说明 $\zeta\pi$ 模型在全频带上都有信号，特别是谱峰幅度小于 1 时也随频率变化，谱峰的位置较好地出现在如图7-3 中自然尺度谱峰的下方位置，然而 FOOOF 模型先对谱曲线做 \log_{10} 变换再进行拟合，在 \log_{10} 尺度拟合出的谱峰成分在谱峰周围都为 0。总体上 $\zeta\pi$ 拟合出的谱曲线较好地保持实际谱曲线的细节变化，非周期的背景振荡谱成分是单调下降的曲线，对于谱峰成分拟合，在全频带上都拟合出随频率变化体现几个共振频率谱峰的叠加趋势，这是 $\zeta\pi$ 模型使用非参数拟合和单调性约束的结果；然而 FOOOF 模型拟合曲线表现出较强平滑性，无论背景振荡还是节律谱成

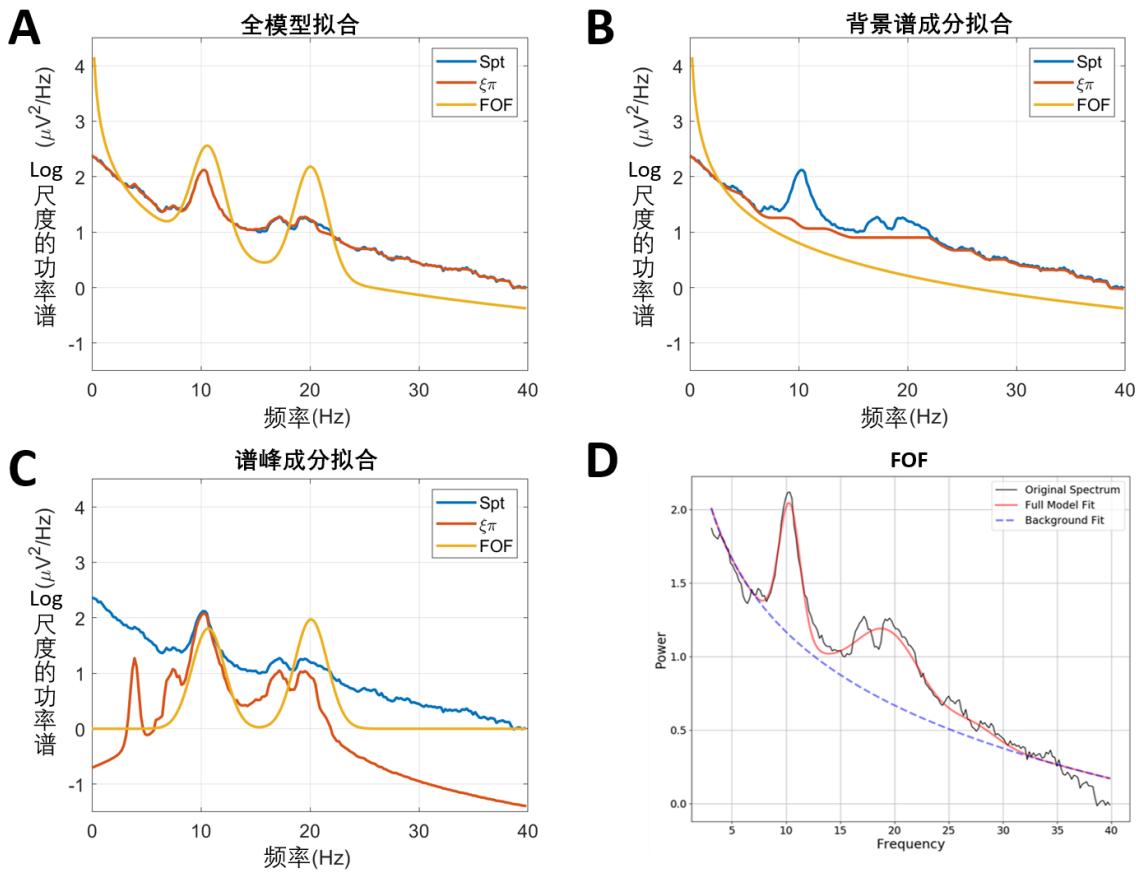


图 7-4 $\xi\pi$ 模型与 FOOOF 模型的拟合效果比较。Spt: 原始谱曲线, $\xi\pi$: 本文提出的模型, FOF: FOOOF 模型^[258]。A. 模型总体拟合效果比较, B. 背景振荡拟合效果比较, C. 谱峰拟合效果比较, D. 使用 FOF Python 工具包拟合结果原图, 纵坐标 Power 默认是原始谱曲线求 \log_{10} 后的值。

分振荡曲线拟合都明显表现出某种形状, 这种形状由高斯核确定。显然对本例非对称形状且左右瓣凹凸性不一致的谱峰, FOOOF 对每个谱峰拟合出的左右瓣都严格对称且向外凸, $\xi\pi$ 模型的非参数拟合得到比 FOOOF 模型更符合实际的效果。

7.3.3 $\xi\pi$ 模型的拟合过程与分解效果

为进一步了解 $\xi\pi$ 模型的拟合过程和成分分解效果, 图 7-5AB 表示对与上节相同实际脑电谱数据的迭代拟合结果和负似然函数变化。从 B 中可知负似然函数随迭代次数增多下降, 表明模型使用期望最大化算法进行迭代拟合和分解的有效性。实际模型计算中发现负似然函数有时难以收敛但 10 次左右迭代后拟合出谱曲线已与实际谱曲线较好吻合。负似然函数还未收敛的原因是模型还在试图拟合某些未完全吻合的细节, 但这些未拟合好的细节正是模型中单调性形态约束造成的, 过度追求目标函数收敛已无太大意义。拟合效果随迭代变化趋势如图 7-5A 所示, 易

看出根据 `findpeaks` 初始化的结果已接近实际谱曲线， $\zeta\pi$ 模型期望最大化算法的作用是对初始化结果进行迭代调整。根据经验，如果负似然函数迭代超过 50 次还不收敛，我们会终止迭代取所有迭代中拟合出的谱曲线与实际谱曲线相对误差 (RE) 最小值的拟合。图 7-5C 表示对该实际脑电谱曲线的总体拟合和分解效果，蓝色原始谱曲线几乎被深蓝色拟合出的谱曲线完全覆盖，深蓝色拟合出的谱曲线是表示非周期背景振荡的 ζ 与表示周期节律振荡的 $\pi(\theta, \alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2)$ 成分线性叠加的结果。 $\zeta\pi$ 模型的主要目标之一是将实际谱曲线分离为非周期振荡和若干代表节律振荡的谱峰成分。

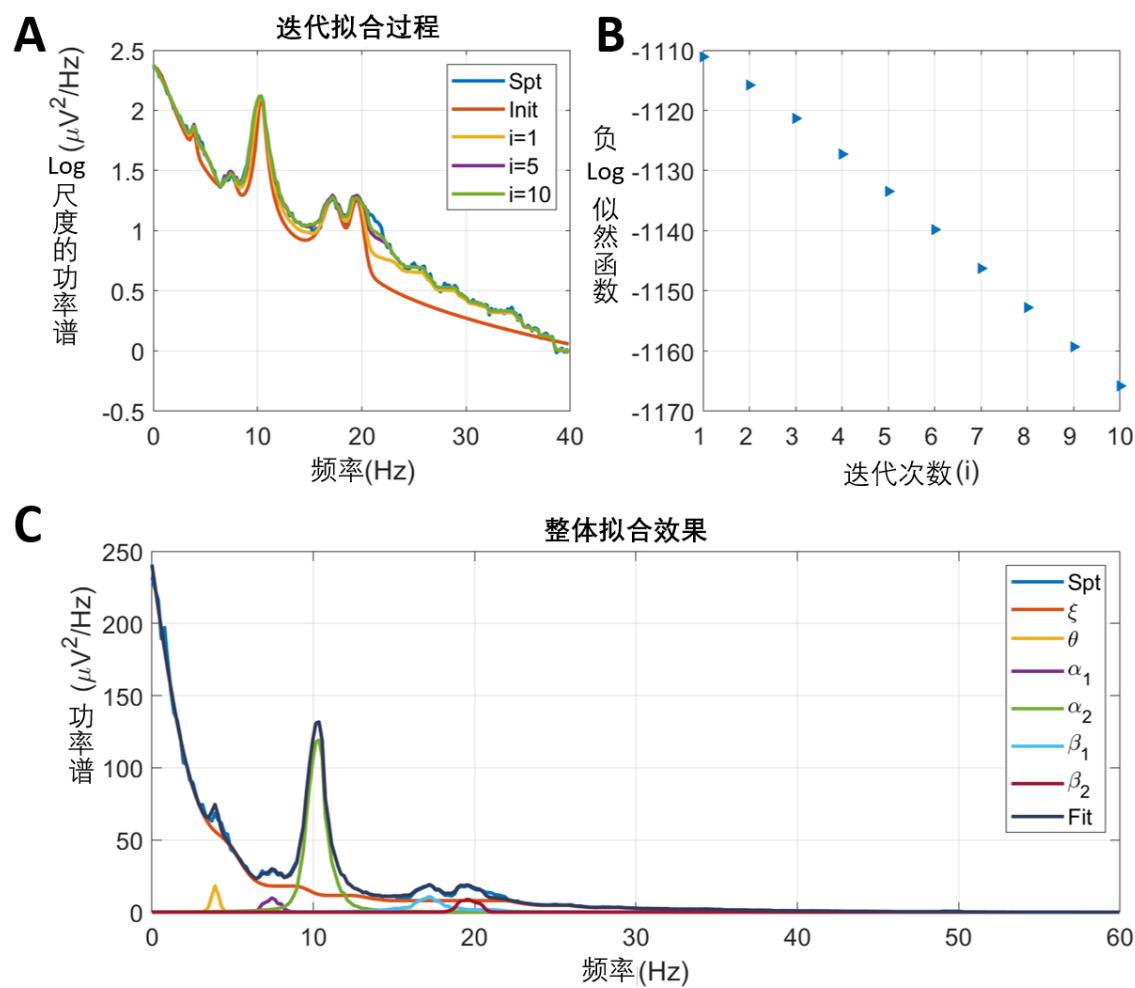


图 7-5 $\zeta\pi$ 模型的迭代和总体分离效果。A. 迭代拟合，Init：根据 `findpeaks` 进行初始化的结果， $i=1, 5, 10$ 表示第 1、5、10 次迭代。B. 负 \log 似然函数随迭代次数的变化。C. 最终总体拟合与分离效果， $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ 表示 α, β 频带上的第 1、2 个谱峰成分。

7.3.4 颅内脑电谱参数提取

对 1772 个电极的脑电信号进行谱分析，根据 student t 型曲线提取谱成分振荡最大幅度 a 、共振中心频率 μ 、幅半带宽 τ 和斜率 v 。虽然电极谱曲线中成分个数不同，但根据论文^[270] 中结果先验地设置谱曲线成分数最多不超过 15。图7-6A 中左右两图分别表示 $\zeta\pi$ 模型对 1772 个电极谱曲线拟合相对误差随谱曲线成分个数的变化和 1772 个电极谱曲线拟合误差关于电极数归一化后的直方图分布。从图7-6A

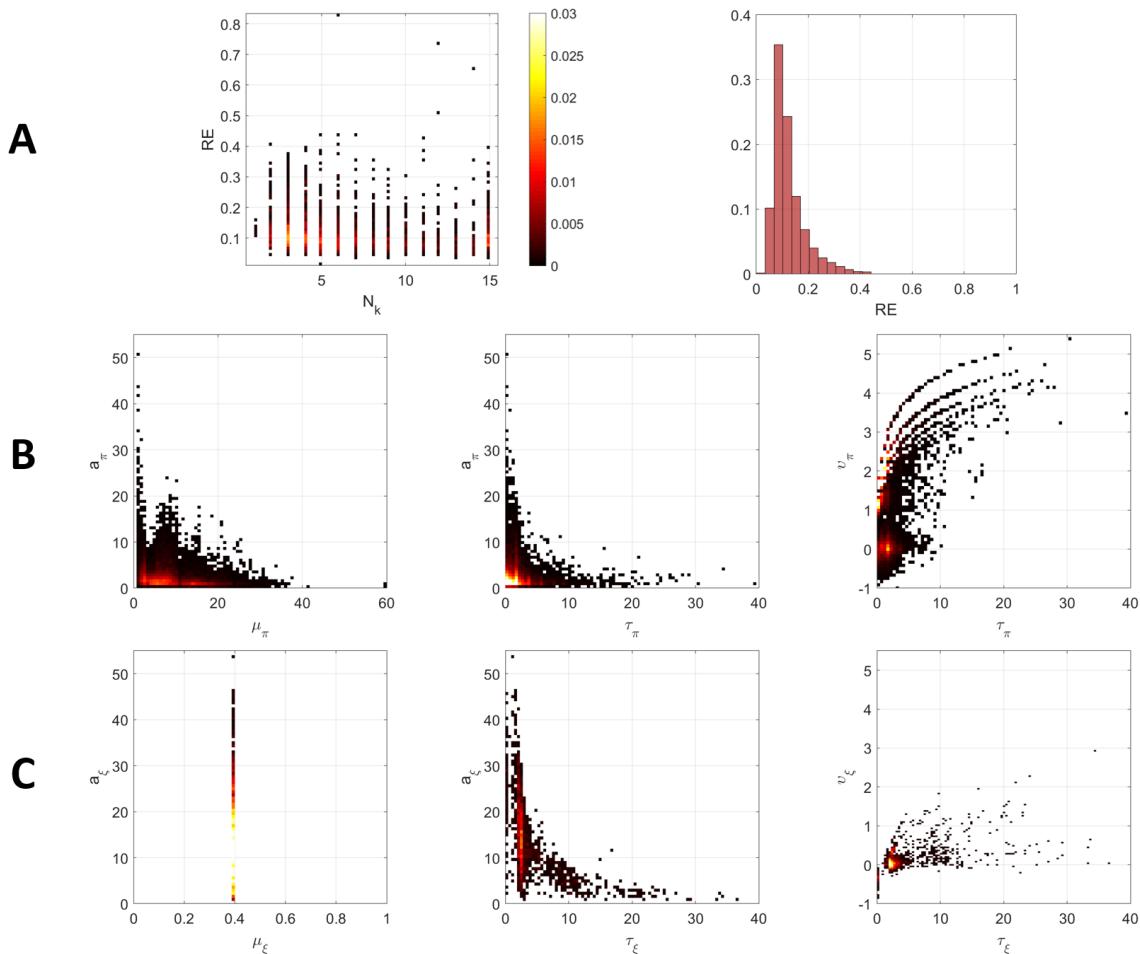


图 7-6 1772 个电极谱拟合与参数提取。A. 左图表示拟合误差随拟合出谱成分个数变化的直方图，右图表示 1772 个电极上谱成分的拟合误差直方图；B. 谱峰 π 成分拟合情况，左图是 a 随 μ 的直方图分布，中图是 a 随 τ 的直方图分布，右图是 v 随 τ 的直方图分布；C. 背景振荡 ζ 的拟合情况。所有直方图的颜色尺度相同。

左图中可看出极少比例电极上谱曲线仅具有非周期振荡不具有节律振荡，大部分电极上具有 2-6 个谱成分，还有一部分具有 7 个及以上谱成分。图7-6A 右边直方图表明所有电极上拟合误差在 0.1(10%) 左右，对应左图中较亮颜色（红黄白色）

处的 RE，说明总体上 $\zeta\pi$ 模型拟合效果较好。

图7-6中 BC 两行自左向右分别表示节律周期振荡谱峰成分 π 和非周期振荡背景谱成分 ζ 中最大振荡幅度 a 随共振频率 μ 的直方图、最大振荡幅度 a 随振荡频率幅半带宽 τ 的直方图、斜率 v 随振荡频率幅半带宽 τ 的直方图。从 BC 两行的第一列上下两图可看出节律振荡在 8、12、22Hz 左右形成较强谱峰，非周期背景振荡在最小频率分辨率点 0.39Hz 处具有最大振荡幅值，这与论文^[270] 报道的谱峰频率位置相吻合，以及与非周期背景振荡在最低频率点具有最大振荡幅度的认识相一致。从 BC 两行第二列上下两图发现节律谱峰和非周期背景谱成分的最大振荡幅值都随带宽增加而下降，这与物理学中的振荡谱能量呈现 $1/f$ 类型^[89] 的幂律分布相吻合。BC 两行的第三列两图表示斜率都随振荡带宽增加而上升但节律周期振荡斜率在大多数情况下大于非周期背景振荡的斜率，这与论文^[224,227,253] 等的结果类似。这也和周期节律振荡与系统中不稳定的随机突发性振荡事件有关、背景非周期振荡与系统中稳定的可能是噪声活动有关，不稳定的随机突发振荡事件的谱曲线类似于窄带脉冲具有远大于稳定非周期噪声的宽带振荡的斜率。

7.3.5 全脑空间谱地形图

对 1772 个电极上谱曲线拟合并提取成分参数，然后基于高斯过程回归方法估计任意频率全脑空间任意网格顶点位置上的振荡谱值。这里分别估计传统频带 $\delta(1-3Hz)$ 、 $\theta(4-7Hz)$ 、 $\alpha(8-12Hz)$ 、 $\beta(16-30Hz)$ 的最大振荡谱值分布，并根据全脑空间的网格顶点和三角形面信息将分布结果以 2、5、10、26Hz 为例画在图7-7中大脑皮层上。图7-7中每列对应一个频带，自上向下分别是顶侧、左侧、右侧视图。不同频带空间地形图的颜色尺度不同，从低频到高频颜色尺度的最大最小值范围大致逐渐减小。易看出 δ 节律振荡主要分布在前额叶、左侧枕叶和双侧颞叶， θ 节律振荡主要分布在右侧上额回、右侧辅助运动区、右侧前后中央回、左侧枕叶和左侧前额叶， α 节律振荡主要分布在左右双侧颞叶、左右双侧枕叶和左侧顶叶， β 节律振荡主要分布在左右双侧上额回、左右双侧前后中央回和左侧辅助运动区，集中在前额叶和顶叶，呈现双侧对称分布。总体上， δ 、 θ 、 β 节律的分布更加分散， α 节律的分布主要集中在后中央回以下的顶枕叶，但全部枕叶并非只有 α 节律，部分枕叶区域可能出现 δ 和 θ 节律。这些结果与论文^[270,278-284] 等中的结果相吻合。基于 $\zeta\pi$ 模型和高斯过程回归方法对颅内部分位置有限空间采样的脑电信号谱曲线分解提取出各个谱成分的参数进行频率和空间位置上的插值，得到与文献^[270] 等相一致的结果，这种频率和大脑空间位置两个维度的高分辨率神经振荡节律谱地形图可作为正常脑电的源空间谱常模，可能为源空间定量脑电分析提供一种基准。

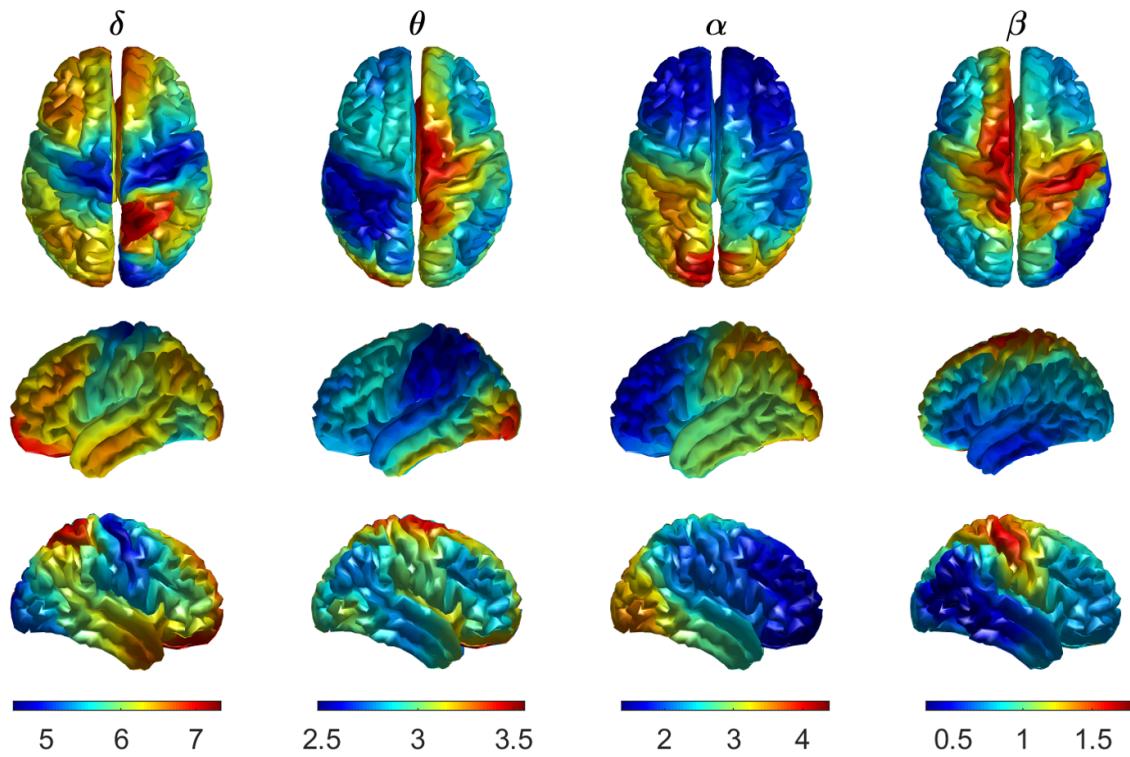


图 7-7 全脑空间谱地形图。从左到右分别是 $\delta(2\text{Hz})$ 、 $\theta(5\text{Hz})$ 、 $\alpha(10\text{Hz})$ 、 $\beta(26\text{Hz})$ 处的谱地形图，前三行自上向下对应是顶、左、右侧视图，各个频带具有不同颜色尺度。

7.4 本章小结

本章提出 $\zeta\pi$ 模型，它基于最大 Whittle 似然估计和单调性形态约束的非参数拟合有效分解谱曲线为多个谱峰与非周期振荡谱并提取谱成分特征。与前人方法的主要不同在于使用 Whittle 似然这种更具有谱估计统计学意义的准则，利用不完全数据方差成分模型和期望最大化算法对每个成分首次采用单调性约束的非参数拟合。 $\zeta\pi$ 模型比基于高斯核的 FOOOF 模型取得更好估计，证明 FOOOF 模型在 \log_{10} 尺度进行参数拟合的缺陷和 $\zeta\pi$ 模型非参数拟合的优势。应用 $\zeta\pi$ 模型到 1772 例正常颅内脑电数据得到一种高频率、高空间分辨率的全脑空间节律振荡谱地形图，可能作为源空间定量脑电谱分析的参照基准。

第八章 全文总结与展望

8.1 全文总结

参考问题是头表脑电的主要缺陷之一，多数研究已表明脑电频谱分析受到参考影响。参考的不规范使用已成为定量脑电分析的首要问题。第一部分（第二至四章）借助容积传导模型、等效偶极子源理论、矩阵广义逆理论和贝叶斯统计学研究了参考选择的物理因素、模型证据并推导出单极参考家族的共同属性和联系。因为定量脑电是基于频谱分析及谱特征的方法，与谱分析有关的技术也十分重要，第二部分（第五至七章）依次研究谱质量控制准则、多国家脑电谱常模和谱成分分解与提取算法。图8-1是对全文结构的梳理，前后两部分是并列关系，但第一部分在内容上更加深入全面，第二部分是对谱分析相关技术的初步探究。

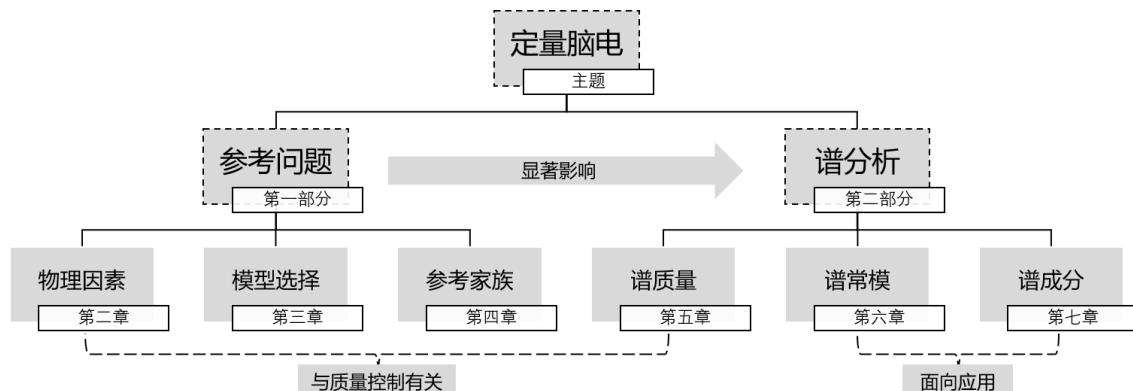


图 8-1 全文结构梳理。

第一部分第二章初步分析多种在线记录参考、平均参考和零参考的物理假设，从物理学的角度思考实际脑电数据采集中影响获取准确脑电电势的因素，特别是参考选择和电极阵列配置等。仿真研究多种物理因素如何影响参考方法变换参考前后对逼近无穷远参考的效果。这些因素包括 11 种电极数、2 种电极分布、电极噪声、头模型、神经源的位置方向等。出乎意料的是平均参考的效果并不随电极数增多而变优但依赖偶极子源活动方向和头表是否被电极宽泛覆盖，强调空间上尽可能广泛均匀采样而非电极的致密程度。零参考对多数因素表现出比平均参考更鲁棒的性能，对头模型施加扰动没有改变零参考的优势。这些新认识有助于在实际电极数和分布情况下选择最优参考。

第三章推敲零参考与平均参考的区别，是否可能在数理统计学上找到二者性能差异的证据。首次提出脑电的广义线性参考模型，建立脑电无穷远参考估计的

统一贝叶斯架构，得到估计理论无穷远参考脑电电位的通解。利用矩阵广义逆引理证明平均参考和零参考都属于通解表达式，但分别是不同电极电位空间协方差先验下的特例。电极电位空间协方差独立同分布先验的结果是平均参考，而协方差中考虑容积传导效应的结果是零参考。将广义参考模型和通解变换到标准脊回归形式使用广义交叉验证、Akaike、Bayesian 等信息准则分析仿真脑电和 89 例实际脑电比较平均参考和零参考两种模型。仿真和实际数据一致说明零参考比平均参考模型更优，不同的协方差先验也给出二者区别的解释。参考的统一贝叶斯架构提供了零参考与平均参考模型区别的数理统计学证据。

第四章反思更多常见的脑电参考，分析多种单极参考的区别与联系。首先通过特殊矩阵逆引理证明零参考是一种单极参考。然后写出零参考和平均参考的物理约束表达式，从欠定的线性回归推导出零参考和平均参考，说明二者是不同物理假设下的合理估计量。最后建立单极参考家族，找到所有单极参考间的联系，首次总结出无记忆性、满秩减一、正交投影加权中心化属性，这些属性对实际数据分析中参考变换具有重要指导意义。至此系统地从偶极子、矩阵广义逆、贝叶斯统计学等角度分析了零参考、平均参考和其他单极参考的区别和联系，为实际中参考选择奠定坚实的理论基础。

第二部分第五章首先描述多通道脑电谱同构问题使我们认识到脑电预处理可能存在问题。基于强力伪迹去除算法但无质量控制的预处理步骤可能会在去噪同时丢失脑活动有关信号，导致预处理完毕数据虽接近正常波形但频谱信息被破坏，严重影响定量脑电分析。若交叉谱或多通道功率谱同构则共同第一主成分绝对占优，基于共同主成分分析首次提出表征交叉谱同构异质的 PaLOS 准则。为验证 PaLOS 准则分析被试群体年龄、电极配置、噪声程度、预处理方式不同的 3 个数据库共 1525 例脑电，然后研究 PaLOS 准则如何随预处理工具集成化平台 Automagic 软件中主要步骤而变化。发现 PaLOS 准则与数据预处理程度有关，随预处理步骤变化，能有效表征谱的同构异质程度。有望在大样本频谱分析中使用 PaLOS 准则对预处理后的数据进行初筛。

第六章用古巴、美国、瑞士等三个国家 535 例覆盖生命周期的脑电数据，探究建立脑电谱常模的可能性。应用线性混合效应模型和模型比较两种方法发现国家和个体这两种因素并不重要。通过分步模型选择和局部加权的非参数回归得到三个国家谱数据关于年龄和频率变化的脑电谱常模演化曲面，曲面中的低频 δ 、 θ 节律随年龄增长逐渐消失，高频 α 节律随年龄增长逐渐增强并贯穿整个生命周期。该结果与以前基于局部地区的研究结果一致，是首个建立多国家脑电谱常模的研究。这为将来建立独立于民族、文化的国际通用谱常模进行大尺度定量脑电研究

提供了范例。

第七章针对现有谱成分提取方法存在拟合准则不具有统计学意义、参数拟合不能鲁棒地拟合形态各异谱成分的问题首次提出基于 Whittle 似然准则和单调性约束的非参数拟合 $\zeta\pi$ 模型。该模型在实际数据中得到比 FOOOF 模型更好的效果，应用到 1772 例颅内脑电数据进行谱成分分解和参数提取，得到符合物理解释的参数分布。基于高斯过程回归，用大脑中部分观测数据的谱成分参数估计任意频率全脑空间任意位置的谱值得到全脑空间的节律振荡谱地形图。这种全脑空间谱地形图可能被理解为定量脑电分析源空间意义的谱常模，作为溯源方法研究的一种基准。

整体上第一部分按照物理因素、统计模型选择、矩阵逆理论下参考联系与属性逐渐递进的关系研究了参考选择问题，丰富了定量脑电参考研究的理论成果，这些成果已被国际人类脑影像研究组织出版的神经影像数据分析与共享最佳实践白皮书^[285]收录，被 Salido-Ruiz 等^[286]从最小模角度的研究肯定，也正被 EEGLAB^[72]、零参考软件^[128]等整合使用。第二部分依次研究谱质量控制筛选准则、建立多国家脑电数据谱常模、发展能鲁棒分解谱成分提取特征的 $\zeta\pi$ 模型并得到初步应用，这些结果在 BrainModes、OHBM 等国际会议^[287,288]上受到同行的积极评价。本文发展的参考新理论和谱分析新技术对健全定量脑电分析方法、促进定量脑电的临床应用具有重要意义。

8.2 后续工作展望

本文仍存在一些不足，值得进一步研究：

第二章因为理论最优无穷远参考脑电电位在实际中并不存在，只基于物理假设进行了仿真比较。这种仿真结果与实际数据采集和参考估计的差异还不清楚。虽然实际中不可能获得理论最优的无穷远参考，可设计实验范式以特殊事件刺激下的诱发脑电特征或与认知活动密切相关的脑电波模式为基准，验证不同电极数目、分布等物理因素比较实际中参考的性能差异。参考可能对不同来源噪声的敏感度不同，有待比较不同类型噪声时参考效果差异，分析复杂噪声源时的参考选择。

第三章中传统零参考和平均参考都是理想无噪声假设推导出的，我们提出正则化的具有去噪效果的零参考和平均参考。仿真说明广义交叉验证是正则化参数选择的最优准则还有待在更多实际数据分析场景中得到验证。群体平均头模型可能和个体磁共振数据基于的头模型效果相似，实际中可基于特定群体磁共振数据估计头模型模板。

第四章认识到单极参考家族的共同属性，可将这些属性编写到工具包中，提醒实际数据分析中应用这些属性。对不同参考的性能差异可制作详细的参考选择推荐表，规范电极数等因素下的参考选择。

第五章提出的谱同构准则在数据库上得到验证，暂仅适于大样本脑电数据预处理后的初筛，还不能精准表征脑电数据预处理程度和数据质量。将来可能分析大量数据预处理步骤并开展电生理专家辅助监督改进筛选准则或提出其他准则作为补充。

第六章初步研究肯定多国家间建立谱常模的可能性，但存在国家少、样本量不匹配特别是部分国家年龄不均衡的问题。已有数据主要来自西方国家，下一步要收集分析亚太地区的脑电数据使地域分布更均衡更体现国际化。未来国际同行应积极合作建立开放共享的数据库构建更鲁棒的国际通用谱常模。

第七章提出能分解谱和提取特征的 $\zeta\pi$ 模型，但只对单电极或某个源空间位置的功率谱曲线分解和特征提取。考虑交叉谱并借助协方差统计学如黎曼学习可能得到基于交叉谱或脑连接的谱常模空间流形，进而提取空间模式或者脑连接特征。这样有助于得到更细化的生物标记物，提高定量脑电分类识别诊断准确率。

总体上还没有直接比较参考选择如何影响定量脑电谱分析。因为已有大量研究表明参考选择对频谱分析有影响，第二部分主要发展新算法改进定量脑电谱分析技术存在的不足。将来可以研究参考选择对定量脑电分析每一步的影响，如探究零参考与平均参考对脑电谱常模估计和头表脑电谱成分参数的影响。本文第一部分研究的参考问题主要是理论分析，第二部分提出的谱分析新方法仅在已有数据上得到验证，脑电在实验室及医院的普及将允许在更多实例数据中验证并改进文中发展的新理论、新方法，使最终能应用于临床定量脑电分析。本文仅重点研究了参考和谱两方面，其他定量脑电分析方法特别是头表微状态、源空间时变连接模式等时空动力学分析值得后续研究加以完善。

致 谢

首先我要表达对导师 Pedro A. Valdés-Sosa 教授的感恩之情。教授知识渊博，富有科研激情，治学严谨，要求学生的科研工作必须具有原创性、科研成果具有说服力，注重培养学生兴趣和从根本上提升学生的科研素养，这些对基本功的培养使我受益良多；他为人率直、风趣幽默、关心学生、亦师亦友，一言一行深深影响了我。作为他的首届中国博士生，他悉心指导、言传身教、循循善诱，几年来如一日使我从懵懂科研门外汉成长为实验室的科研骨干。和他在午夜航班上讨论公式，在实验室小白板上讨论观点，在家里熬夜修改论文到天亮，远程电话里答疑解惑，视频里推导公式等都让我难以忘记。他为大众健康努力的科研理想和开放合作的科研态度深深影响着我...

我要特别感谢合作导师尧德中教授，尧老师是我科研生涯的启蒙老师，为我指导迷津使我走出迷惘找到了科研兴趣；他学识渊博、富有前沿眼光、因材施教、耐心引导，他博学笃行、谦恭仁爱，在启迪我找到科研大门钥匙的同时还时常春风化雨般鼓励我向着正确方向努力。同时，我还要特别感谢联合实验室的 Maria L. Brings-Vega、Jorge Bosch、Alan C. Evans、Thomas Koenig 等教授，曾经或一直给予我关心指导的徐鹏教授、赖永秀、任鹏、郭大庆等副教授、卢竞、龚殿坤等老师。他们如父母兄长般的指导帮助让我感受到师恩似海，终生难忘。还要感谢在古巴神经科学中心和麦吉尔大学学习时的老师和同学们陪我度过了一段宝贵的访学时光。

同时，我也要感谢董烨芸老师在实验室科研生活中给予的很多帮助，感谢 Esin Karahan、Eduardo G M、张锐、陈明明、王庆、李沛洋、李发礼等博士在科研方面的帮助，感谢李敏、Deirel Paz Linares、韩振峰、袁齐、郭艳博、王颖、黄孙培等同学的同窗陪伴。还有很多同学难以一一列举，在此一并表示感谢。

最后，我要感谢家人一直以来无私的爱，感恩家人的理解、支持和鼓励。

参考文献

- [1] L. F. Haas. Hans berger (1873–1941), richard caton (1842–1926), and electroencephalography[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003, 74(1): 9-9
- [2] H. Berger. Über das elektroenkephalogramm des menschen[J]. Archiv für psychiatrie und ner-venkrankheiten, 1929, 87(1): 527-570
- [3] D. Millett. Hans berger: From psychic energy to the EEG[J]. Perspectives in biology and medicine, 2001, 44(4): 522-542
- [4] T. La Vaque. The history of EEG hans berger: psychophysiologist. a historical vignette[J]. Journal of Neurotherapy, 1999, 3(2): 1-9
- [5] E. Niedermeyer, F. Silva. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields[M]. Philadelphia: Wilkins, 2005
- [6] R. P. Marqui, C. M. Michel, D. Lehmann. Low-resolution electromagnetic tomography—a new method for localizing electrical activity in the brain[J]. International Journal of psychophysiology, 1994, 18: 49-65
- [7] R. Pascual-Marqui, D. Lehmann. Topographic maps, source localization inference, and the reference electrode: comments on a paper by desmedt et al.[J]. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1993, 88(6): 532-536
- [8] R. D. Pascual-Marqui. Review of methods for solving the EEG inverse problem[J]. International journal of bioelectromagnetism, 1999, 1(1): 75-86
- [9] M. Teplan, et al. Fundamentals of EEG measurement[J]. Measurement science review, 2002, 2(2): 1-11
- [10] W. O. Tatum IV. Handbook of EEG interpretation[M]. Demos Medical Publishing, 2014
- [11] C. C. Chernecky, B. J. Berger. Laboratory tests and diagnostic procedures-e-book[M]. Elsevier Health Sciences, 2012
- [12] M. A. Lopez-Gordo, D. Sanchez-Morillo, F. P. Valle. Dry EEG electrodes[J]. Sensors, 2014, 14(7): 12847-12870
- [13] P. Campisi, D. La Rocca, G. Scarano. EEG for automatic person recognition[J]. Computer, 2012, 45(7): 87-89
- [14] G. Dietsch. Fourier-analyse von elektrencephalogrammen des menschen[J]. Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 1932, 230(1): 106-112

- [15] D. A. Kaiser. Basic principles of quantitative EEG[J]. *Journal of Adult Development*, 2005, 12(2-3): 99-104
- [16] E. R. John, B. Karmel, W. Corning, et al. Neurometrics[J]. *Science*, 1977, 196(4297): 1393-1410
- [17] E. John, H. Ahn, L. Prichep, et al. Developmental equations for the electroencephalogram[J]. *Science*, 1980, 210(4475): 1255-1258
- [18] S. A. Glantz, B. K. Slinker, T. B. Neilands. *Primer of applied regression and analysis of variance*[M]. McGraw-Hill New York, 1990
- [19] T. H. Budzynski, H. K. Budzynski, J. R. Evans, et al. *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: Advanced theory and applications*[M]. Academic Press, 2009
- [20] D. R. Simkin, R. W. Thatcher, J. Lubar. Quantitative EEG and neurofeedback in children and adolescents: anxiety disorders, depressive disorders, comorbid addiction and attention-deficit/hyperactivity disorder, and brain injury[J]. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 2014, 23(3): 427-464
- [21] J. D. Kropotov. *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy*[M]. Academic Press, 2010
- [22] J. R. Evans, A. Abarbanel. *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback*[M]. Elsevier, 1999
- [23] M. R. Nuwer. Quantitative EEG: I. techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping.[J]. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 1988, 5(1): 1-43
- [24] S. Tong, N. V. Thakor. *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications*[M]. Artech House, 2009
- [25] K. Majumdar. *A brief survey of quantitative EEG*[M]. CRC Press, 2017
- [26] J. T. Vogelstein, B. Mensh, M. Häusser, et al. To the cloud! a grassroots proposal to accelerate brain science discovery[J]. *Neuron*, 2016, 92(3): 622-627
- [27] A. Khanna, A. Pascual-Leone, C. M. Michel, et al. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2015, 49: 105-113
- [28] S. J. Luck. *An introduction to the event-related potential technique*[M]. MIT press, 2014
- [29] 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

- [30] F. F. Offner. The EEG as potential mapping: the value of the average monopolar reference.[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1950, 2(2): 213-214
- [31] D. Goldman. The clinical use of the" average" reference electrode in monopolar recording.[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1950, 2(2): 209-209
- [32] D. Yao, Y. Qin, S. Hu, et al. Which reference should we use for EEG and ERP practice?[J]. *Brain topography*, 2019, 32(4): 530-549
- [33] D. Hagemann, E. Naumann, J. F. Thayer. The quest for the EEG reference revisited: A glance from brain asymmetry research[J]. *Psychophysiology*, 2001, 38(5): 847-857
- [34] 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
- [35] 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): 1-13
- [36] S. F. Faux, M. E. Shenton, R. W. McCarley. Preservation of P300 event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ear or nose reference sites[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 75: 378-391
- [37] A. Kulachev. Optimal choice of a reference electrode for EEG recording[J]. *Moscow University biological sciences bulletin*, 2016, 71(3): 145-150
- [38] O. Bertrand, F. Perrin, J. Pernier. A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1985, 62(6): 462-464
- [39] P. L. Nunez, R. Srinivasan. Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG[M]. New York, New York, USA: Oxford University Press, 2006
- [40] D. Yao. A method to standardize a reference of scalp EEG recordings to a point at infinity[J]. *Physiological measurement*, 2001, 22(4): 693-711
- [41] T. Ando. Bayesian model selection and statistical modeling[M]. CRC Press, 2010
- [42] H. Akaike. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle[M]. Springer, 1998, 199-213
- [43] G. Schwarz. Estimating the dimension of a model[J]. *The Annals of Statistics*, 1978, 6(2): 461-464
- [44] S. Konishi, G. Kitagawa. Information criteria and statistical modeling[M]. Springer Science & Business Media, 2008

- [45] R. R. Hocking. The analysis and selection of variables in linear regression[J]. *Biometrics*, 1976, 32(1): 1-49
- [46] N. R. Draper, H. Smith. *Applied regression analysis*[M]. John Wiley & Sons, 1998
- [47] D. Yao, L. Wang, R. Oostenveld, et al. A comparative study of different references for EEG spectral mapping: the issue of the neutral reference and the use of the infinity reference[J]. *Physiological measurement*, 2005, 26(3): 173-184
- [48] L. Marzetti, G. Nolte, M. G. Perrucci, et al. The use of standardized infinity reference in EEG coherency studies[J]. *Neuroimage*, 2007, 36(1): 48-63
- [49] Y. Qin, X. Xin, H. Zhu, et al. A comparative study on the dynamic EEG center of mass with different references[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2017, 11: 1-11
- [50] 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): 1-13
- [51] R. W. Thatcher, C. J. Biver, D. North, et al. EEG coherence and phase delays: Comparisons between single reference, average reference, and current source density[J]. Unpublished manuscript, NeuroImaging Lab, VA Medical Center, Bay Pines, FL. Retrieved from <http://www.appliedneuroscience.com/COMPARISONS-COMMONREF-AVELAPLACIAN.pdf>, 2004, 64
- [52] Y. Qin, P. Xu, D. Yao. A comparative study of different references for EEG default mode network: the use of the infinity reference[J]. *Clinical neurophysiology*, 2010, 121(12): 1981-1991
- [53] 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: 1-15
- [54] F. Chella, V. Pizzella, F. Zappasodi, et al. Impact of the reference choice on scalp EEG connectivity estimation[J]. *J Neural Eng*, 2016, 13: 1-21
- [55] G. Buzsaki. *Rhythms of the brain*[M]. Oxford University Press, 2006
- [56] M. Nuwer, D. Lehmann, S. Matsuoka, et al. Ifcn guidelines for topographic and frequency analysis of eegs and eps. the international federation of clinical neurophysiology.[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 1999, 52: 15-20
- [57] O. Jensen, J. Kaiser, J.-P. Lachaux. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory[J]. *Trends in neurosciences*, 2007, 30(7): 317-324
- [58] S. Sanei, J. A. Chambers. *EEG signal processing*[M]. John Wiley & Sons, 2013
- [59] S. Kay. *Modern spectral estimation: Theory and application*. 1988[J]. Englewood Cliffs, NJ, 1999

- [60] P. Stoica, R. L. Moses, et al. Spectral analysis of signals[M]. Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2005
- [61] D. J. Thomson. Spectrum estimation and harmonic analysis[J]. Proceedings of the IEEE, 1982, 70(9): 1055-1096
- [62] L. Hu, Z. Zhang. EEG signal processing and feature extraction[M]. Springer Singapore, 2019
- [63] D.-W. Kim, C.-H. Im. EEG spectral analysis[M]. Springer Singapore, 2018, 35-53
- [64] C. L. Nikias, J. M. Mendel. Signal processing with higher-order spectra[J]. IEEE Signal processing magazine, 1993, 10(3): 10-37
- [65] D. Brittenham. Recognition and reduction of physiological artifacts[J]. American Journal of EEG Technology, 1974, 14(2-3): 158-165
- [66] M. Saunders. Artifacts: activity of noncerebral origin in the EEG[J]. Current practice of clinical electroencephalography, 1979, 3
- [67] S. Beniczky, H. Aurién, J. C. Brøgger, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: Score—second version[J]. Clinical Neurophysiology, 2017, 128(11): 2334-2346
- [68] V. Lara, M. Marcuse, C. Madeline, et al. Rowan's primer of EEG[M]. Elsevier, Edinburgh, 2015
- [69] A. Delorme, T. Sejnowski, S. Makeig. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis[J]. Neuroimage, 2007, 34(4): 1443-1449
- [70] T.-P. Jung, S. Makeig, C. Humphries, et al. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation[J]. Psychophysiology, 2000, 37(2): 163-178
- [71] L. Pion-Tonachini, K. Kreutz-Delgado, S. Makeig. Iclabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website[J]. NeuroImage, 2019, 198: 181-197
- [72] A. Delorme, S. Makeig. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis[J]. Journal of neuroscience methods, 2004, 134(1): 9-21
- [73] I. Winkler, S. Haufe, M. Tangermann. Automatic classification of artifactual ica-components for artifact removal in EEG signals[J]. Behavioral and Brain Functions, 2011, 7: 1-15
- [74] H. Nolan, R. Whelan, R. B. Reilly. Faster: fully automated statistical thresholding for EEG artifact rejection[J]. Journal of neuroscience methods, 2010, 192(1): 152-162
- [75] A. Mognon, J. Jovicich, L. Bruzzone, et al. Adjust: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features[J]. Psychophysiology, 2011, 48(2): 229-240

- [76] M. Chaumon, D. V. Bishop, N. A. Busch. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction[J]. Journal of neuroscience methods, 2015, 250: 47-63
- [77] A. Pedroni, A. Bahreini, N. Langer. Automagic: standardized preprocessing of big EEG data[J]. Neuroimage, 2019, 200: 460-473
- [78] J. Pinheiro, D. Bates. Mixed-effects models in s and s-plus[M]. Springer Science & Business Media, 2006
- [79] E. Demidenko. Mixed models: theory and applications with r[M]. John Wiley & Sons, 2013
- [80] J. C. Gardiner, Z. Luo, L. A. Roman. Fixed effects, random effects and gee: what are the differences?[J]. Statistics in medicine, 2009, 28(2): 221-239
- [81] C. K. Williams. Prediction with gaussian processes: From linear regression to linear prediction and beyond[M]. Springer, 1998, 599-621
- [82] G. Wahba. Spline models for observational data[M]. Siam, 1990
- [83] R. V. Garimella. A simple introduction to moving least squares and local regression estimation[R]. Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States), 2017-06-20
- [84] W. S. Cleveland, S. J. Devlin. Locally weighted regression: an approach to regression analysis by local fitting[J]. Journal of the American statistical association, 1988, 83(403): 596-610
- [85] W. S. Cleveland. Lowess: A program for smoothing scatterplots by robust locally weighted regression[J]. American Statistician, 1981, 35(1): 54-54
- [86] P. Andersen, S. A. Andersson. Physiological basis of the alpha rhythm[M]. Plenum Publishing Corporation, 1968
- [87] M. Steriade, P. Gloor, R. Llinás, et al. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities[J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1990, 76(6): 481-508
- [88] W. J. Freeman, et al. Mass action in the nervous system[M]. Citeseer, 1975
- [89] P. Abry, P. Gonçalvés, P. Flandrin. Wavelets, spectrum analysis and 1/f processes[M]. Springer, 1995, 15-29
- [90] R. Gao, E. J. Peterson, B. Voytek. Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials[J]. Neuroimage, 2017, 158: 70-78
- [91] J. R. Manning, J. Jacobs, I. Fried, et al. Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans[J]. Journal of Neuroscience, 2009, 29(43): 13613-13620

- [92] K. J. Miller, D. Hermes, C. J. Honey, et al. Human motor cortical activity is selectively phase-entrained on underlying rhythms[J]. PLoS computational biology, 2012, 8(9): 1-21
- [93] J. Winawer, K. N. Kay, B. L. Foster, et al. Asynchronous broadband signals are the principal source of the bold response in human visual cortex[J]. Current Biology, 2013, 23(13): 1145-1153
- [94] C. R. Pernet, S. Appelhoff, K. J. Gorgolewski, et al. EEG-bids, an extension to the brain imaging data structure for electroencephalography[J]. Scientific data, 2019, 6(1): 1-5
- [95] T. König, F. Martí-Lopez, P. Valdes-Sosa. Topographic time-frequency decomposition of the EEG[J]. NeuroImage, 2001, 14(2): 383-390
- [96] D. Lehmann. Multichannel topography of human alpha EEG fields[J]. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1971, 31(5): 439-449
- [97] D. Lehmann, R. D. Pascual-Marqui, C. Michel. EEG microstates[J]. Scholarpedia, 2009, 4(3): 7632-7632
- [98] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis[J]. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 2008, 5(1): 1-33
- [99] P. Valdés, J. Bosch, R. Grave, et al. Frequency domain models of the EEG[J]. Brain topography, 1992, 4(4): 309-319
- [100] M. Scherg. Fundamentals of dipole source potential analysis[J]. Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Advances in audiology, 1990, 6: 40-69
- [101] Y. Zhai, D. Yao. A study on the reference electrode standardization technique for a realistic head model[J]. Computer methods and programs in biomedicine, 2004, 76(3): 229-238
- [102] J. Rellecke, W. Sommer, A. Schacht. Emotion effects on the n170: a question of reference?[J]. Brain topography, 2013, 26(1): 62-71
- [103] X. Lei, K. Liao. Understanding the influences of EEG reference: a large-scale brain network perspective[J]. Frontiers in neuroscience, 2017, 11: 1-11
- [104] R. Oostenveld, P. Praamstra. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements[J]. Clinical neurophysiology, 2001, 112(4): 713-719
- [105] 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
- [106] H. H. Jasper. The ten-twenty electrode system of the international federation[J]. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1958, 10: 370-375

- [107] M. R. Nuwer. Ifcn standards for digital recording of clinical EEG: the international federation of clinical neurophysiology[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999, 52: 11-14
- [108] 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
- [109] D. M. Tucker. Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1993, 87(3): 154-163
- [110] Michel C M and Lantz G. Getting in focus: epileptic source imaging using high-density EEG[J]. *Electr. Geod. Inc.*, 2004, 8: 1-2
- [111] Y. Dezhong. High-resolution EEG mappings: a spherical harmonic spectra theory and simulation results[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2000, 111(1): 81-92
- [112] V. S. Fonov, A. C. Evans, R. C. McKinstry, et al. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood[J]. *NeuroImage*, 2009, S102-102
- [113] V. Fonov, A. C. Evans, K. Botteron, et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(1): 313-327
- [114] A. Gramfort, T. Papadopoulo, E. Olivi, et al. Forward field computation with openmeeg[J]. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 2011: 1-13
- [115] F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, et al. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis[J]. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 2011: 1-13
- [116] M. B. Symond, A. W. Harris, E. Gordon, et al. “gamma synchrony” in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity?[J]. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162(3): 459-465
- [117] J. Kybic, M. Clerc, T. Abboud, et al. A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem[J]. *IEEE transactions on medical imaging*, 2005, 24(1): 12-28
- [118] R. M. Gulrajani. Bioelectricity and biomagnetism[M]. Hoboken: Wiley, 1998
- [119] J. De Munck. The potential distribution in a layered anisotropic spheroidal volume conductor[J]. *Journal of applied Physics*, 1988, 64(2): 464-470
- [120] C. H. Wolters, L. Grasedyck, W. Hackbusch. Efficient computation of lead field bases and influence matrix for the fem-based EEG and MEG inverse problem[J]. *Inverse problems*, 2004, 20(4): 1099-1116
- [121] D. B. Geselowitz. The zero of potential[J]. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 1998, 17(1): 128-136

- [122] M. Christodoulakis, A. Hadjipapas, E. S. Papathanasiou, et al. On the effect of volume conduction on graph theoretic measures of brain networks in epilepsy[M]. Springer, 2013, 103-130
- [123] J. Osselton. Acquisition of EEG data by bipolar unipolar and average reference methods: a theoretical comparison[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1965, 19(5): 527-528
- [124] J. Kayser, C. E. Tenke. In search of the rosetta stone for scalp EEG: converging on reference-free techniques[J]. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(12): 1973-1975
- [125] R. Srinivasan, P. L. Nunez, R. B. Silberstein. Spatial filtering and neocortical dynamics: estimates of EEG coherence[J]. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 1998, 45(7): 814-826
- [126] S. J. Schiff. Dangerous phase[J]. *Neuroinformatics*, 2005, 3(4): 315-317
- [127] D. Yao. Is the surface potential integral of a dipole in a volume conductor always zero? a cloud over the average reference of EEG and ERP[J]. *Brain topography*, 2017, 30(2): 161-171
- [128] L. Dong, F. Li, Q. Liu, et al. Matlab toolboxes for reference electrode standardization technique (rest) of scalp EEG[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2017, 11: 1-8
- [129] A. Gramfort, T. Papadopoulo, E. Olivi, et al. Openmeeg: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics[J]. *Biomedical engineering online*, 2010, 9(1): 1:20
- [130] H. Hallez, B. Vanrumste, R. Grech, et al. Review on solving the forward problem in EEG source analysis[J]. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2007, 4(1): 1-29
- [131] M. Akhtari, H. Bryant, A. Mamelak, et al. Conductivities of three-layer live human skull[J]. *Brain topography*, 2002, 14(3): 151-167
- [132] E. Ziegler, S. L. Chellappa, G. Gaggioni, et al. A finite-element reciprocity solution for EEG forward modeling with realistic individual head models[J]. *NeuroImage*, 2014, 103: 542-551
- [133] M. Essl, P. Rappelsberger. EEG coherence and reference signals: experimental results and mathematical explanations[J]. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 1998, 36(4): 399-406
- [134] G. Lantz, R. G. De Peralta, L. Spinelli, et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed?[J]. *Clinical neurophysiology*, 2003, 114(1): 63-69
- [135] C. E. Tenke, J. Kayser. Reference-free quantification of EEG spectra: combining current source density (csd) and frequency principal components analysis (fPCA)[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2005, 116(12): 2826-2846

- [136] R. T. Pivik, R. J. Broughton, R. Coppola, et al. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts[J]. *Psychophysiology*, 1993, 30(6): 547-558
- [137] L. Li, D. Yao. A new method of spatio-temporal topographic mapping by correlation coefficient of k-means cluster[J]. *Brain topography*, 2007, 19(4): 161-176
- [138] Y. Tian, D. Yao. Why do we need to use a zero reference? reference influences on the erps of audiovisual effects[J]. *Psychophysiology*, 2013, 50(12): 1282-1290
- [139] P. L. Nunez. Rest: a good idea but not the gold standard[J]. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(12): 2177-2180
- [140] C. Robert. *The Bayesian choice: from decision-theoretic foundations to computational implementation*[M]. Springer Science & Business Media, 2007
- [141] T. C. Ferree, P. Luu, G. S. Russell, et al. Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality[J]. *Clinical neurophysiology*, 2001, 112(3): 536-544
- [142] S. Lemm, G. Curio, Y. Hlushchuk, et al. Enhancing the signal-to-noise ratio of ica-based extracted erps[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2006, 53(4): 601-607
- [143] A. G. Reddy, S. Narava. Artifact removal from EEG signals[J]. *International Journal of Computer Applications*, 2013, 77(13): 17-19
- [144] N. Bigdely-Shamlo, T. Mullen, C. Kothe, et al. The prep pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis[J]. *Frontiers in neuroinformatics*, 2015, 9: 1-20
- [145] C. Phillips, J. Mattout, M. D. Rugg, et al. An empirical bayesian solution to the source reconstruction problem in EEG[J]. *NeuroImage*, 2005, 24(4): 997-1011
- [146] C. Phillips, M. D. Rugg, K. J. Friston. Systematic regularization of linear inverse solutions of the EEG source localization problem[J]. *NeuroImage*, 2002, 17(1): 287-301
- [147] J. Kaipio, E. Somersalo. Statistical inverse problems: discretization, model reduction and inverse crimes[J]. *Journal of computational and applied mathematics*, 2007, 198(2): 493-504
- [148] K. P. Murphy. *Machine Learning: A Probabilistic Perspective*[M]. The MIT Press, 2012
- [149] V. N. LaRiccia, P. P. Eggermont. *Maximum penalized likelihood estimation: Volume ii: Regression*[M]. Springer, 2009
- [150] W. W. Hager. Updating the inverse of a matrix[J]. *SIAM review*, 1989, 31(2): 221-239
- [151] A. Tarantola. *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*[M]. Philadelphia, PA: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005

- [152] S. Hu, D. Yao, P. A. Valdes-Sosa. Unified bayesian estimator of EEG reference at infinity: rrest (regularized reference electrode standardization technique)[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2018, 12: 1-15
- [153] J. Chung, M. I. Español, T. Nguyen. Optimal regularization parameters for general-form tikhonov regularization[J]. *arXiv preprint arXiv:1407.1911*, 2014, 1-21
- [154] A. E. Hoerl, R. W. Kennard. Ridge regression: Biased estimation for nonorthogonal problems[J]. *Technometrics*, 1970, 12(1): 55-67
- [155] D. J. MacKay. Bayesian interpolation[J]. *Neural computation*, 1992, 4(3): 415-447
- [156] N. J. Trujillo-Barreto, E. Aubert-Vázquez, P. A. Valdés-Sosa. Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging[J]. *NeuroImage*, 2004, 21(4): 1300-1319
- [157] J. Stinstra, M. Peters. The volume conductor may act as a temporal filter on the ecg and EEG[J]. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 1998, 36(6): 711-716
- [158] R. Srinivasan. Methods to improve the spatial resolution of EEG[J]. *International journal of bioelectromagnetism*, 1999, 1(1): 102-111
- [159] K. Uludağ, A. C. Evans, V. Della-Maggiore, et al. Latin american brain mapping network (labman)[J]. *neuroimage*, 2009, 47(1): 312-313
- [160] P. A. Valdés-Hernández, A. Ojeda-González, E. Martínez-Montes, et al. White matter architecture rather than cortical surface area correlates with the EEG alpha rhythm[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2328-2339
- [161] G. Hernandez-Gonzalez, M. L. Bringas-Vega, L. Galán-Garcia, et al. Multimodal quantitative neuroimaging databases and methods: the cuban human brain mapping project[J]. *Clinical EEG and neuroscience*, 2011, 42(3): 149-159
- [162] J. Bosch-Bayard, P. A. Valdés-Sosa, T. Fernandez, et al. 3d statistical parametric mapping of quiet sleep EEG in the first year of life[J]. *NeuroImage*, 2012, 59(4): 3297-3308
- [163] Y. Ad-Dab' bagh, O. Lyttelton, J. Muehlboeck, et al. The civet image-processing environment: a fully automated comprehensive pipeline for anatomical neuroimaging research[C]. *Proceedings of the 12th annual meeting of the organization for human brain mapping*, 2006, 1-1
- [164] R. D. Pascual-Marqui, et al. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sloreta): technical details[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, 24(Suppl D): 5-12
- [165] R. D. Pascual-Marqui. Discrete, 3d distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. part 1: exact, zero error localization[J]. *arXiv preprint arXiv:0710.3341*, 2007, 1-16

- [166] R. D. Pascual-Marqui, D. Lehmann, M. Koukkou, et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2011, 369(1952): 3768-3784
- [167] D. Yao, B. He. Equivalent physical models and formulation of equivalent source layer in high-resolution EEG imaging[J]. Physics in Medicine & Biology, 2003, 48(21): 3475-3483
- [168] J. Daunizeau, J. Mattout, D. Clonda, et al. Bayesian spatio-temporal approach for EEG source reconstruction: conciliating ecd and distributed models[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2006, 53(3): 503-516
- [169] C. M. Michel, M. M. Murray, G. Lantz, et al. EEG source imaging[J]. Clinical neurophysiology, 2004, 115(10): 2195-2222
- [170] P. A. Valdés-Hernández, N. Von Ellenrieder, A. Ojeda-Gonzalez, et al. Approximate average head models for EEG source imaging[J]. Journal of neuroscience methods, 2009, 185(1): 125-132
- [171] P. J. Huber. Robust Statistics[M]. John Wiley & Sons, Inc., 1981
- [172] D. Paz-Linares, M. Vega-Hernandez, P. A. Rojas-Lopez, et al. Spatio temporal EEG source imaging with the hierarchical bayesian elastic net and elitist lasso models[J]. Frontiers in neuroscience, 2017, 11: 1-22
- [173] A. Galka, O. Yamashita, T. Ozaki, et al. A solution to the dynamical inverse problem of EEG generation using spatiotemporal kalman filtering[J]. NeuroImage, 2004, 23(2): 435-453
- [174] F. Carbonell, L. Galán, P. Valdés, et al. Random field–union intersection tests for EEG/MEG imaging[J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 268-276
- [175] R. Plonsey, D. B. Heppner. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems[J]. The Bulletin of mathematical biophysics, 1967, 29(4): 657-664
- [176] F. A. GIBBS, W. G. LENNOX, E. L. Gibbs. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures[J]. Archives of Neurology & Psychiatry, 1936, 36(6): 1225-1235
- [177] B. Hjorth. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations[J]. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1975, 39(5): 526-530
- [178] R. D. Pascual-Marqui, S. L. Gonzalez-Andino, P. A. Valdes-Sosa. Current source density estimation and interpolation based on the spherical harmonic fourier expansion[J]. International journal of neuroscience, 1988, 43(3-4): 237-249

- [179] F. Perrin, J. Pernier, O. Bertrand, et al. Spherical splines for scalp potential and current density mapping[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1989, 72(2): 184-187
- [180] L. Bonfiglio, U. Olcese, B. Rossi, et al. Cortical source of blink-related delta oscillations and their correlation with levels of consciousness[J]. *Human brain mapping*, 2013, 34(9): 2178-2189
- [181] D. Kugiumtzis, V. K. Kimiskidis. Direct causal networks for the study of transcranial magnetic stimulation effects on focal epileptiform discharges[J]. *International journal of neural systems*, 2015, 25(05): 1-18
- [182] W. Mumtaz, A. S. Malik. A comparative study of different EEG reference choices for diagnosing unipolar depression[J]. *Brain topography*, 2018, 31(5): 875-885
- [183] B. J. Mardia K, Kent J. *Multivariate analysis*[M]. Academic Press, 1979
- [184] J. R. Magnus, N. Heinz. *Matrix differential calculus with applications in statistics and econometrics*[M]. New York: Wiley, 2007
- [185] C. D. Meyer, Jr. Generalized inversion of modified matrices[J]. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 1973, 24(3): 315-323
- [186] G. Trenkler. On a generalisation of the covariance matrix of the multinomial distribution[M]. Springer, 2000, 67-73
- [187] J. K. Baksalary, O. Maria Baksalary, G. Trenkler. A revisit of formulae for the Moore-Penrose inverse of modified matrices[J]. *Linear Algebra Appl*, 2003, 372: 207-224
- [188] S. Hu, E. Karahan, P. A. Valdes-Sosa. Restate the reference for EEG microstate analysis[J]. ArXiv, 2018
- [189] M. Jas, D. A. Engemann, Y. Bekhti, et al. Autoreject: Automated artifact rejection for MEG and EEG data[J]. *NeuroImage*, 2017, 159: 417-429
- [190] Y. Huang, A. Datta, M. Bikson, et al. Realistic volumetric-approach to simulate transcranial electric stimulation—roast—a fully automated open-source pipeline[J]. *Journal of neural engineering*, 2019, 16(5): 1-15
- [191] J. Vorwerk, R. Oostenveld, M. C. Piastra, et al. The fieldtrip-simbio pipeline for EEG forward solutions[J]. *Biomedical engineering online*, 2018, 17(1): 1-17
- [192] G. Niso, F. Tadel, E. Bock, et al. Brainstorm pipeline analysis of resting-state data from the open MEG archive[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2019, 13: 1-10
- [193] D. Weinstein, P. Krysl, C. Johnson. The biopse inverse EEG modeling pipeline[C]. ISGG 7th International Conference on Numerical Grid Generation in Computation Field Simulations, 2001, 1091-1100

- [194] M. Jas, E. Larson, D. A. Engemann, et al. A reproducible MEG/EEG group study with the mne software: recommendations, quality assessments, and good practices[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2018, 12: 1-18
- [195] K. J. Friston. Functional and effective connectivity: a review[J]. *Brain connectivity*, 2011, 1(1): 13-36
- [196] V. K. Jirsa, A. R. McIntosh. *Handbook of brain connectivity*[M]. Springer, 2007
- [197] R. B. Mars, R. E. Passingham, S. Jbabdi. Connectivity fingerprints: from areal descriptions to abstract spaces[J]. *Trends in cognitive sciences*, 2018, 22(11): 1026-1037
- [198] J.-M. Schoffelen, J. Gross. Source connectivity analysis with MEG and EEG[J]. *Human brain mapping*, 2009, 30(6): 1857-1865
- [199] G. Nolte, E. Galindo-Leon, Z. Li, et al. Mathematical relations between measures of brain connectivity estimated from electrophysiological recordings for gaussian distributed data[J]. *bioRxiv*, 2019, 1-19
- [200] M. Siegel, T. H. Donner, A. K. Engel. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, 13(2): 121-134
- [201] J. Bosch-Bayard, P. Valdés-Sosa, T. Virues-Alba, et al. 3d statistical parametric mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic tomography (vareta)[J]. *Clinical Electroencephalography*, 2001, 32(2): 47-61
- [202] L. J. Gabard-Durnam, A. S. Mendez Leal, C. L. Wilkinson, et al. The harvard automated processing pipeline for electroencephalography (happe): standardized processing software for developmental and high-artifact data[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2018, 12: 1-24
- [203] J. R. da Cruz, V. Chicherov, M. H. Herzog, et al. An automatic pre-processing pipeline for EEG analysis (app) based on robust statistics[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2018, 129(7): 1427-1437
- [204] J. Cabral, M. L. Kringselbach, G. Deco. Functional connectivity dynamically evolves on multiple time-scales over a static structural connectome: Models and mechanisms[J]. *NeuroImage*, 2017, 160: 84-96
- [205] G. Deco, V. K. Jirsa, A. R. McIntosh. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12(1): 43-56
- [206] C. Chang, G. H. Glover. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fmri[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 81-98
- [207] B. L. Foster, V. Rangarajan, W. R. Shirer, et al. Intrinsic and task-dependent coupling of neuronal population activity in human parietal cortex[J]. *Neuron*, 2015, 86(2): 578-590

- [208] C. D. Hacker, A. Z. Snyder, M. Pahwa, et al. Frequency-specific electrophysiologic correlates of resting state fmri networks[J]. *Neuroimage*, 2017, 149: 446-457
- [209] W. H. Thompson, P. Fransson. The frequency dimension of fmri dynamic connectivity: network connectivity, functional hubs and integration in the resting brain[J]. *Neuroimage*, 2015, 121: 227-242
- [210] N. T. Trendafilov. Stepwise estimation of common principal components[J]. *Computational Statistics & Data Analysis*, 2010, 54(12): 3446-3457
- [211] B. Flury. Common principal components & related multivariate models[M]. John Wiley & Sons, Inc., 1988
- [212] W. Krzanowski. Principal component analysis in the presence of group structure[J]. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 1984, 33(2): 164-168
- [213] I. T. Jolliffe. Principal component analysis[M]. Springer-Verlag, 2002
- [214] K. Q. Lepage, M. A. Kramer, C. J. Chu. A statistically robust EEG re-referencing procedure to mitigate reference effect[J]. *Journal of neuroscience methods*, 2014, 235: 101-116
- [215] 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
- [216] L. M. Alexander, J. Escalera, L. Ai, et al. An open resource for transdiagnostic research in pediatric mental health and learning disorders[J]. *Scientific data*, 2017, 4: 1-26
- [217] M. L. B. Vega, Y. Guo, Q. Tang, et al. An age-adjusted EEG source classifier accurately detects school-aged barbadian children that had protein energy malnutrition in the first year of life[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 1-12
- [218] M. X. Cohen. Where does EEG come from and what does it mean?[J]. *Trends in neurosciences*, 2017, 40(4): 208-218
- [219] C. Babiloni. S178. international federation of clinical neurophysiology (ifcn) guidelines for topographic and frequency analysis of resting state electroencephalographic rhythms[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2018, 129: e208-e208
- [220] E. R. John, L. Prichet, J. Fridman, et al. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions[J]. *Science*, 1988, 239(4836): 162-169
- [221] C. Babiloni, F. Babiloni, F. Carducci, et al. Human cortical responses during one-bit short-term memory. a high-resolution EEG study on delayed choice reaction time tasks[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115(1): 161-170

- [222] M. Matoušek, I. Petersén. Automatic evaluation of EEG background activity by means of age-dependent EEG quotients[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1973, 35(6): 603-612
- [223] A. Alvarez, P. Valdes, R. Pascual. EEG developmental equations confirmed for cuban schoolchildren[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1987, 67(4): 330-332
- [224] A. A. Amador, P. V. Sosa, R. P. Marqui, et al. On the structure of EEG development[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1989, 73(1): 10-19
- [225] T. Koenig, L. Prichep, D. Lehmann, et al. Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages[J]. *Neuroimage*, 2002, 16(1): 41-48
- [226] S. Szava, P. Valdes, R. Biscay, et al. High resolution quantitative EEG analysis[J]. *Brain Topography*, 1994, 6(3): 211-219
- [227] A. A. Amador, R. D. Pascual-Marqui, P. A. Valdés-Sosa. Spatiotemporal properties of the α rhythm[M]. Springer, 1990, 59-90
- [228] D. C. Van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, et al. The wu-minn human connectome project: an overview[J]. *Neuroimage*, 2013, 80: 62-79
- [229] R. W. Thatcher, E. R. John. Functional neuroscience: I. foundations of cognitive processes.[M]. Lawrence Erlbaum, 1977
- [230] F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, et al. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis[J]. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 2011: 1-13
- [231] J. Hernández, P. Valdés, R. Biscay, et al. A global scale factor in brain topography[J]. *International journal of neuroscience*, 1994, 76(3-4): 267-278
- [232] E. Demidenko. Mixed models[M]. John Wiley & Sons, Inc., 2004
- [233] C. E. McCulloch, J. M. Neuhaus. Generalized linear mixed models[J]. *Encyclopedia of biostatistics*, 2005, 4: 1-5
- [234] G. Wilkinson, C. Rogers. Symbolic description of factorial models for analysis of variance[J]. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 1973, 22(3): 392-399
- [235] W. S. Cleveland. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots[J]. *Journal of the American statistical association*, 1979, 74(368): 829-836
- [236] C. Benninger, P. Matthis, D. Scheffner. EEG development of healthy boys and girls. results of a longitudinal study[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1984, 57(1): 1-12
- [237] D. J. Smit, M. Boersma, H. G. Schnack, et al. The brain matures with stronger functional connectivity and decreased randomness of its network[J]. *PLoS one*, 2012, 7(5): 1-11

- [238] M. M. Vandenbosch, D. van't Ent, D. I. Boomsma, et al. EEG-based age-prediction models as stable and heritable indicators of brain maturational level in children and adolescents[J]. *Human brain mapping*, 2019, 40(6): 1919-1926
- [239] H. Ahn, L. Prichep, E. John, et al. Developmental equations reflect brain dysfunctions[J]. *Science*, 1980, 210(4475): 1259-1262
- [240] T. Gasser, C. Jennen-Steinmetz, L. Sroka, et al. Development of the EEG of school-age children and adolescents ii. topography[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1988, 69(2): 100-109
- [241] R. Lüchinger, L. Michels, E. Martin, et al. Brain state regulation during normal development: Intrinsic activity fluctuations in simultaneous EEG-fmri[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(2): 1426-1439
- [242] J. F. Lubar. EEG biofeedback and learning disabilities[J]. *Theory into Practice*, 1985, 24(2): 106-111
- [243] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou, C. Koch. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ecog, lfp and spikes[J]. *Nature reviews neuroscience*, 2012, 13(6): 407-420
- [244] G. Buzsáki, A. Draguhn. Neuronal oscillations in cortical networks[J]. *science*, 2004, 304(5679): 1926-1929
- [245] P. J. Uhlhaas, W. Singer. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology[J]. *neuron*, 2006, 52(1): 155-168
- [246] P. J. Uhlhaas, W. Singer. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia[J]. *Nature reviews neuroscience*, 2010, 11(2): 100-113
- [247] L. M. Ward. Synchronous neural oscillations and cognitive processes[J]. *Trends in cognitive sciences*, 2003, 7(12): 553-559
- [248] F. L. Da Silva, A. Hoeks, H. Smits, et al. Model of brain rhythmic activity[J]. *Kybernetik*, 1974, 15(1): 27-37
- [249] L. H. Zetterberg. Estimation of parameters for a linear difference equation with application to EEG analysis[J]. *Mathematical Biosciences*, 1969, 5(3-4): 227-275
- [250] A. Isaksson, A. Wennberg, L. H. Zetterberg. Computer analysis of EEG signals with parametric models[J]. *Proceedings of the IEEE*, 1981, 69(4): 451-461
- [251] A. Wennberg, L. H. Zetterberg. Application of a computer-based model for EEG analysis[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1971, 31(5): 457-468

- [252] L. H. Zetterberg, K. Ahlin. Analogue simulator of EEG signals based on spectral components[J]. Medical and biological engineering, 1975, 13(2): 272-278
- [253] R. D. Pascual-marqui, P. A. Valdes-sosa, A. Alvarez-amador. A parametric model for multichannel EEG spectra[J]. International Journal of Neuroscience, 1988, 40(1-2): 89-99
- [254] R. E. Walpole, R. H. Myers, S. L. Myers, et al. Probability & statistics for engineers & scientists[M]. Pearson Prentice Hall, 2011
- [255] R. A. Fisher, et al. Applications of “student’ s” distribution[J]. Metron, 1925, 5(3): 90-104
- [256] S. Senn, W. Richardson. The first t-test[J]. Statistics in medicine, 1994, 13(8): 785-803
- [257] A. Chiang, C. Rennie, P. Robinson, et al. Automated characterization of multiple alpha peaks in multi-site electroencephalograms[J]. Journal of neuroscience methods, 2008, 168(2): 396-411
- [258] M. Haller, T. Donoghue, E. Peterson, et al. Parameterizing neural power spectra[J]. BioRxiv, 2018, 1-16
- [259] P. H. Eilers. Unimodal smoothing[J]. Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society, 2005, 19(5-7): 317-328
- [260] N. Pya, S. N. Wood. Shape constrained additive models[J]. Statistics and computing, 2015, 25(3): 543-559
- [261] P. Whittle. Estimation and information in stationary time series[J]. Arkiv för matematik, 1953, 2(5): 423-434
- [262] P. Whittle. Hypothesis testing in times series analysis. uppsala: Almqvist & wiksells boktryckeri ab[J]. WhittleHypothesis Testing in Time Series Analysis1951, 1951, 1-2
- [263] M. Yuan, Y. Lin. Model selection and estimation in regression with grouped variables[J]. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology), 2006, 68(1): 49-67
- [264] G. J. McLachlan, T. Krishnan. The em algorithm and extensions[M]. John Wiley & Sons, 2007
- [265] H. Zhou, L. Hu, J. Zhou, et al. Mm algorithms for variance components models[J]. Journal of Computational and Graphical Statistics, 2019, 28(2): 350-361
- [266] Y. Sun, P. Babu, D. P. Palomar. Majorization-minimization algorithms in signal processing, communications, and machine learning[J]. IEEE Transactions on Signal Processing, 2016, 65(3): 794-816
- [267] L. L. Owen, J. R. Manning. Towards human super EEG[J]. bioRxiv, 2017, 1-20
- [268] R. E. Kalman. A new approach to linear filtering and prediction problems[J]. Journal of Basic Engineering, 1960, 82: 35-45

- [269] N. Wiener. Extrapolation, interpolation, and smoothing of stationary time series[M]. The MIT Press, 1949
- [270] B. Frauscher, N. von Ellenrieder, R. Zelmann, et al. Atlas of the normal intracranial electroencephalogram: neurophysiological awake activity in different cortical areas[J]. Brain, 2018, 141(4): 1130-1144
- [271] S. Drouin, A. Kochanowska, M. Kersten-Oertel, et al. Ibis: an open-source platform for image-guided neurosurgery[J]. International journal of computer assisted radiology and surgery, 2017, 12(3): 363-378
- [272] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International consortium for brain mapping (icbm)[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 2001, 356(1412): 1293-1322
- [273] V. Fonov, A. C. Evans, K. Botteron, et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies[J]. Neuroimage, 2011, 54(1): 313-327
- [274] G. Li, S. Jiang, S. E. Paraskevopoulou, et al. Optimal referencing for stereoelectroencephalographic (seeg) recordings[J]. NeuroImage, 2018, 183: 327-335
- [275] Y. Pawitan, F. O'Sullivan. Penalized whittle likelihood estimation of spectral density functions[J]. J. Amer. Stat. Assoc, 1994, 89: 600-610
- [276] G. Wahba. Automatic smoothing of the log periodogram[J]. Journal of the American Statistical Association, 1980, 75(369): 122-132
- [277] E. W. Dijkstra, et al. A note on two problems in connexion with graphs[J]. Numerische mathematik, 1959, 1(1): 269-271
- [278] H. Gastaut. Enregistrement sous-cortical de l'activité électrique spontanée et provoquée du lobe occipital humain[J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1949, 1(1-4): 205-221
- [279] H. Jasper, W. Penfield. Electrocorticograms in man: effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus[J]. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1949, 183(1-2): 163-174
- [280] C. W. Sem-Jacobsen, R. G. Bickford, M. Petersen, et al. Depth distribution of normal electroencephalographic rhythms.[C]. Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic, 1953, 156-161
- [281] G. E. Chatrian, R. G. Bickford, A. Uihlein. Depth electrographic study of a fast rhythm evoked from the human calcarine region by steady illumination[J]. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1960, 12(1): 167-176

- [282] C. W. Sem-Jacobsen, M. C. Petersen, H. W. Dodge Jr, et al. Electroencephalographic rhythms from the depths of the parietal, occipital and temporal lobes in man[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1956, 8(2): 263-278
- [283] C. Perez-Borja, G. E. Chatrian, F. A. Tyce, et al. Electrographic patterns of the occipital lobe in man: a topographic study based on use of implanted electrodes[J]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1962, 14(2): 171-182
- [284] M. Graf, E. Niedermeyer, J. Schiemann, et al. Electrocorticography: information derived from intraoperative recordings during seizure surgery[J]. *Clinical Electroencephalography*, 1984, 15(2): 83-91
- [285] C. Pernet, M. Garrido, A. Gramfort, et al. Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using meeg[J]. *OSF Preprints*, 2018, 1-63
- [286] R. A. Salido-Ruiz, R. Ranta, G. Korats, et al. A unified weighted minimum norm solution for the reference inverse problem in EEG[J]. *Computers in biology and medicine*, 2019, 115: 1-7
- [287] S. Hu, Q. Wang, P. A. Valdes-Sosa. Nonparametric maximum likelihood estimation of the electrophysiological spectra components[C]. *BrainModes*, Havana, Cuba, 2018, 1-2
- [288] S. Hu, P. A. Valdes-Sosa. PaLOS index: a metric to detect removal of brain signals with artifact correction[C]. *The 26th Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting*, Montreal, Canada, 2020, 1-2

攻读博士学位期间取得的成果

- [1] S. Hu, Y. Lai, P. A. Valdés-Sosa, et al. How do reference montage and electrodes setup affect the measured scalp EEG potentials?[J]. Journal of neural engineering, 2018, 15(2): 1-13
- [2] S. Hu, D. Yao, P. A. Valdés-Sosa. Unified Bayesian estimator of EEG reference at infinity: rREST (regularized reference electrode standardization technique)[J]. Frontiers in neuroscience, 2018, 12: 1-15
- [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(共一), et al. Which reference should we use for EEG and ERP practice?[J]. Brain topography, 2019, 530-549
- [5] 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
- [6] S. Hu, E. Karahan, P. A. Valdés-Sosa. Restate the reference for EEG microstate analysis[J]. arXiv preprint arXiv:1802.02701, 2018, 1-17
- [7] S. Hu, A. Ngulugulu, J. Bosch-Bayard, et al. Multinational qEEG developmental surfaces[J]. bioRxiv, 2019, 1-12
- [8] S. Hu, P. A. Valdés-Sosa. Xi rhythms: decoding neural oscillations to create full brain high resolution spectra parametric mapping[J]. bioRxiv, 2019, 1-11
- [9] S. Hu, P. A. Valdés-Sosa. PaLOS index: a metric to detect removal of brain signals with artifact correction[C]. The 26th Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting, Montreal, Canada, 2020, 1-2
- [10] 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, 2019, 1-2
- [11] S. Hu, K. Esin, P. A. Valdés-Sosa. EEG microstates analysis is affected by the referencing technique[C]. The 23rd Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2017, 1-2
- [12] S. Hu, D. P. Linares, M. L. Bringas-Vega, et al. Elucidate the hidden spectra of the electrophysiology data[C]. The 4th International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging (BaCI), Chengdu, China, 2019, 1-2

- [13] 胡世昂, 赖永秀, 尧德中. 电极分布与参考对脑电信号幅值影响的仿真研究 [C]. 2015 年中国生物医学工程联合学术年会, 南京, 中国, 2015, 1-5
- [14] 胡世昂, 赖永秀. 零参考和平均参考对电极数敏感性的仿真研究 [C]. 第二届 ERP 研究与应用研讨会, 重庆, 中国, 2015, 1-2
- [15] D. Yao, P. Xu, S. Hu, et al. Potential or potential difference from scalp EEG array of different size[C]. International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging (BaCI), Utrecht, The Netherlands, 2015, 28-28