



脑源定位技术的精度评估及其在实际中的应用*

朱千韵^{1,2)} 张治国³⁾ 梁臻^{1,2)} 张力^{1,2)} 李琳玲^{1,2)} 张绍荣^{1,2)} 黄淦^{1,2)**}⁽¹⁾ 深圳大学医学部生物医学工程学院, 深圳 518037; ⁽²⁾ 广东省生物医学信息检测与超声成像重点实验室, 深圳 518037;⁽³⁾ 哈尔滨工业大学(深圳) 计算机科学与技术学院, 深圳 518055)

摘要 脑源定位技术旨在通过头皮表面的脑电、脑磁信号来识别大脑内的神经活动源, 是研究大脑皮层神经活动、认知过程和病理功能的基础。其毫秒级的时间分辨率可以有效弥补功能核磁共振在低时间分辨率方面的不足。然而, 理论分析层面中逆问题的不适定性, 以及实践操作层面上不同的记录方式、电极数量和头模型构建等过程带来的误差, 给脑源定位的准确性带来极大挑战, 也在一定程度上限制了脑源定位方法在神经科学和心理学研究以及临床诊断治疗中的实际应用。因此, 理论分析和实践操作层面的精度评估在脑源定位方法的实际使用中至关重要。针对以上问题, 本文在对现有脑源定位方法介绍的基础上, 着重分析了脑源定位技术的精度评估方法以及其在基础研究和临床诊断治疗中的实际应用。具体地, 本文在理论分析中总结了基于空间分辨率、基于点扩散以及串扰函数的评估方法对于不同脑源定位方法中源的重叠程度和其他源对目标源的影响; 在实践操作中介绍了记录方式、电极数量和密度、头部容积传导模型等因素对源定位精度的影响; 进一步介绍了脑源定位技术在时频分析、连通性分析中的应用, 以及其在临床中的应用, 包括癫痫、注意缺陷与多动障碍等脑部疾病。

关键词 脑源定位, 容积传导模型, 逆问题算法, 精度评估
中图分类号 Q6, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0469

脑电图 (electroencephalogram, EEG) 和脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 是大脑生理信号的非侵入式脑功能性神经影像技术, 在脑科学研究中具有重要科学意义和临床价值。脑源定位技术通过 EEG/MEG 信号分析大脑内部不同神经元活动的详细时空功能成像, 是神经科学和心理学研究的有力工具, 近年来逐步成为医学神经影像临床诊断和治疗的新途径^[1]。脑源定位也被称作源定位或是脑电溯源, 相比功能核磁共振成像, EEG/MEG 脑源定位的优势在于它是神经电活动的直接反映, 且具有毫秒级极高的时间分辨率。脑源定位中的正问题^[2] 是通过等效电流偶极子模拟大脑神经元的电活动, 建立头部容积传导模型, 进一步求出不同神经元电活动传导到头皮表面各电极的 EEG/MEG 信号。而脑源定位技术中的逆问题, 则是通过头皮表面记录的 EEG/MEG 信号, 反向推算出颅内神经元活动的位置、方向和强度信息。

近年来, 随着 EEG/MEG 信号分析技术所取得的进展, 脑源定位技术也越来越多地被应用于基础

科学研究和临床的诊断治疗。在基础科研中, 通过源定位技术可以分析大脑在源空间的连通性, 因此能够较好地研究各种认知任务和静息状态期间大脑区域之间的相互作用^[3]。在临床应用上, 脑源定位技术已成为辅助医生进行癫痫和其他脑部疾病诊断治疗的有效手段。大脑源层面的连通性分析能够诊断癫痫和分析发作间期活动是如何影响大脑网络的, 这可作为定位癫痫发作起始区和刺激区的工具^[4], 以及近年来也常作为患者脑网络功能的评估手段^[5]。同时, 由于脑源定位能够分析大脑活动的神经机制, 因此常用于认知功能障碍的疾病诊断和治疗, 例如注意缺陷与多动障碍 (attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)^[6]。

* 国家自然科学基金 (62271326, 61974095), 深圳市技术攻关重点项目 (JSGG20210713091811038), 深圳大学医工交叉研究基金和上海市脑机协同信息行为重点实验室开放课题 (2023KFKT006) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13564740268, E-mail: huanggan@szu.edu.cn

收稿日期: 2022-09-30, 接受日期: 2023-02-17

然而, 实践操作和理论分析的不确定性使脑源定位技术准确性受到极大挑战。脑源定位过程主要由五个步骤组成 (图 1)。a. 采集数据, 包括个体电极定位、基准点采集以及个体解剖像的获取; b. 构建头部容积传导模型^[7]; c. 创建源空间及电极坐标配准; d. 选择源成像方法计算皮层活动; e. 统计报告源分析结果并可视化呈现。在实践中, 不同的记录方式、头部建模误差、源建模误差、干

扰噪声和测量电极数量等^[8]因素对脑源定位的准确性都造成极大影响。在理论分析中, 由于逆问题本质上是不适定的, 即不同的 EEG/MEG 信号对应的神经元放电活动并不唯一, 需要通过最小范数法 (minimum norm estimates, MNE) 和低分辨率电磁层析成像 (low resolution electrical tomography, LORETA) 等正则化技术去解决^[9]。但不同逆问题算法的特性都会使源定位的结果产生差异。

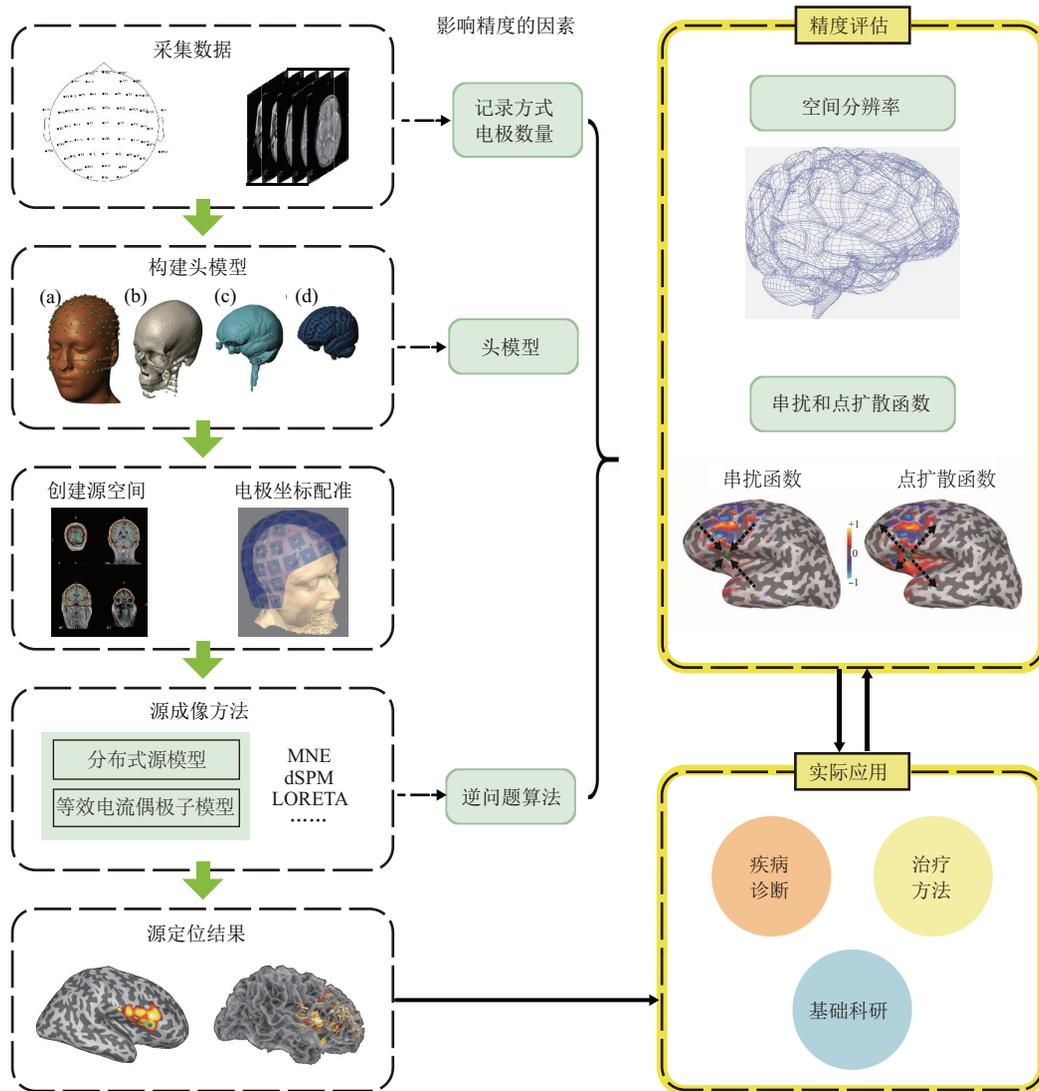


Fig. 1 Brain source localization technology for accuracy evaluation and application
图1 脑源定位过程及精度评估方法和实际应用

据此, 本文主要针对脑源定位的精度评估问题以及其在临床和科研中的应用进行分析。首先, 本文回顾了近年来脑源定位的基本原理与主要发展过程。其次, 从理论分析层面归纳了基于空间分辨率

的精度指标, 以及基于串扰和点扩散函数的评估方法, 分析了不同的源定位方法中源的重叠程度和其他源对目标源的影响, 以及从实践层面总结了记录方式、电极数量和密度、头部容积传导模型等因素

对脑源定位精度的影响。此外,梳理了脑源定位技术在时频分析,连通性分析研究中的应用,以及其在癫痫、注意缺陷与多动障碍和其他脑部异常或疾病方面的临床应用。最后,在介绍了经典的最小范数法的算法基础上,梳理了非线性优化、波束成形、深度学习等技术在脑源定位中的发展现状和趋势。

1 脑源定位方法

1.1 基本原理和过程

脑源定位技术主要分正问题和逆问题两部分。正问题旨在模拟由大脑活动神经源产生的头部表面的电势,而逆问题旨在重建大脑中电流源的分布。通过头模型计算出的导联场矩阵作为正问题的解,输入到逆问题算法中计算出最终的逆解,以此来获取源的位置、强度和方向等信息,完成定位过程。

a. 正问题。由于逆解的准确性很大程度上依赖于正问题的解,为了高精度求解脑电正演问题,容积传导模型应尽可能反映头部几何形状。目前该领域已提出了各种基于解析和头部数值的头模型方案,如三壳同心球^[10]、椭球体^[11]、偏心球体^[12]或是双中心球体^[13]来建立导联场矩阵以得到正问题的解。随着测量技术的进步,研究人员发现头部实际的几何形状以及个体颅骨的不同厚度和曲率对脑源定位产生了明显的影响,因此提出了边界元法(boundary element method, BEM)^[10]、有限单位元法(finite element method, FEM)^[14]和有限差分法(finite difference method, FDM)^[15]这些常用的数值计算方法,结合几何形状更真实的头模型,以此更加精确地解决脑电正问题。BEM通常与简化的三层头部模型结合使用,而FEM和FDM提供了对更复杂的几何形状和各向异性电导率进行建模的可能性。

b. 逆问题。解决逆问题的主要方法分为非参数法和参数法。非参数方法采用分布式源模型,假设电流活动存在于整个脑活动范围,将整个连续的大脑皮层区域转化为一簇离散的子区域,每个区域是一个小三角形,叫做源。这种模型的源成像将问题转化为线性问题的求解,估计每个源的幅值,幅值越高的源越深。参数法也称为等效电流偶极子模型或时空偶极子拟合模型,将脑内局部的神经电活动等效为一个电流偶极子。由于偶极子的参数是未知的,记录得到的EEG信号与源参数之间呈非线性关系,因此参数的调整过程有一定的困难。

1.2 最小范数方法

逆问题的不适定问题造成了解的不唯一,通过引入Tikhonov正则化方法是解决这一问题最经典的手段^[16],其中包括最小L1范数和最小L2范数法。最小L1范数法包括最小电流估计(minimum current estimate, MCE)^[17]、焦点欠定系统解决方案(focal underdetermined system solution, FOCUSS)^[18]、基于矢量的时空最小L1范数解(vector-based spatial-temporal analysis using a L1-minimum-norm, VSETAL)^[19]等。基于最小L2范数的正则化方法主要包括最小范数估计(minimum norm estimates, MNE)^[20]、低分辨率电磁层析成像(low resolution electrical tomography, LORETA)^[21]、标准化的低分辨率脑电断层扫描(standardized low resolution brain electromagnetic tomography, sLORETA)^[22]、精确的低分辨率脑电断层扫描(exact low resolution brain electromagnetic tomography, eLORETA)^[23]等。

最小范数估计技术是解决逆问题的常用方法,其中MNE适合于分布源模型,但存在深层皮质源定位不当的缺点。加权最小范数估计(weighted-MNE, WMNE)^[24]补偿了MNE偏向弱源和表层源的趋势,通过对偶极子引入一组加权矩阵来校正这种趋势。进一步地,混合加权范数HWMN(hybrid WMNE)^[25]克服了MNE扩散模糊的源分布图像的缺点,增加了源定位精确度。此外,与MNE相比,LORETA虽然更适合处理深度源,但空间分辨率低,点源的局部图像模糊,图像分散。sLORETA考虑实际信号中的生物学误差,假设生物学误差独立均匀地分布在整个大脑中,因此具有更好的精确定位和零错误定位。eLORETA更加重视深层源,通过深度加权减少定位误差,在存在测量和结构化生物噪声的情况下提供零错误的精确定位。除此以外,研究者们还发展了基于此类最小范数技术的扩展算法,本文对这类逆问题算法的发展和优缺点进行了概括(表1)。

1.3 工具软件的使用

在脑源定位的过程中,逆问题没有唯一的解,本章第1.2节已提出了几种经典的基于最小范数法的逆问题方法。目前已经有几个用于EEG源成像的商业或学术软件包已经实施了类似或者替代的策略,例如Brainstorm、EEGLAB、Fieldtrip、RECOR、MNE-Python和BrainVoyager等(表2)。

Table 1 Summary for technique based on minimum norm and extension algorithm

表1 基于最小范数技术及扩展算法总结

	算法	作者	时间	优点	缺点
L1最小范数	MCE ^[17]	Uutela等	1999	可定位多个源	需要确定每个偶极子方向, 造成计算速度慢
	FOCUSS ^[18]	Gorodnitsky等	1995	稳定, 适用于高度局部源	平滑度差, 且需要大量的计算时间
	VSETAL ^[19]	Huang等	2006	在空间和时间域中具有高稳定性和分辨率	受噪声影响大
L2最小范数	MNE ^[20]	Hamalainen等	1984	较好的分辨率和电流估计	无法定位较深的源
	LORETA ^[21]	Pascual-Marqui等	1994	定位准确, 比MNE更适合处理深源	空间分辨率低, 图像模糊度源
	dSPM ^[26]	Dale等	2000	比MNE有更少的定位误差	脑回尖端处性能比MNE差
	sLORETA ^[22]	Pascual-Marqui R D	2002	更精确的定位和零错误定位	多个源进行定位时性能较差
	eLORETA ^[23]	Pascual-Marqui R D	2007	更加重视深层源, 在存在噪声的情况下能够实现零错误的精确定位	正则化会导致图像模糊
部分扩展算法	WMNE ^[24]	Fuchs等	1999	补偿了MNE偏向弱源和表层源的趋势	没有确定的最佳加权系数
	HWMN ^[25]	Song等	2005	克服了MNE扩散模糊的源分布图	计算时间长, 存在数据丢失的风险
	WMN - LORETA ^[27]	Khemakhem等	2008	比单独的LORETA和WMN提供更好的分辨率	系统复杂, 需要更多计算时间
	Recursive sLORETA-FOCUSS ^[28]	Rafik等	2008	在计算时间和定位方面表现更好	仅在模拟数据上进行评估, 未进一步验证

Table 2 Commonly used brain source localization kits or software

表2 常用的脑源定位工具包或软件

工具包	逆算法	连通性分析	是否收费	特点
Brainstorm	Dipole modeling、Beamformer、sLORETA、dSPM	无	免费	丰富直观的图形界面, 无需编程知识, 但无法灵活调用函数
EEGLAB	Dipole modeling	有	免费	交互式Matlab工具箱, 提供了一个可扩展的开源平台
Fieldtrip	Dipole modeling、Beamformer、MNE	有	免费	没有用户交互界面, 需要有较高的MATLAB编程基础
LORETA	LORETA、sLORETA、eLORETA	有	免费	基于LORETA技术的EEG和MEG信号的溯源分析, 以及计算源空间上的功能连接
MNE	MNE、dSPM、sLORETA、eLORETA	有	免费	实现并提供一组算法, 允许用户组装完整的数据分析流程, 涵盖了大部分阶段/EEG数据处理
RECOR	Bayesain、eLORETA	无	免费	静息态EEG源分析工具箱, 用于估计八个大型大脑网络中EEG节律的功率
SPM8	dSPM	有	免费	除了能够处理功能性磁共振成像 (fMRI) 数据外, 还可以处理多种神经影像数据, 包括PET, SPECT, EEG/MEG
BESA	Dipole modeling、Rap-MUSIC、LORETA、sLORETA、LAURA、SSLOFO	有	收费	高度通用和用户友好的Windows程序, 可对原始或平均数据进行预处理, 以便进行源分析和连接性分析
BrainVoyager	Beamformer、MNE、LORETA、LAURA	有	收费	用于结构和功能磁共振成像数据的高级分析和可视化, 以及EEG/MEG分布式源成像
Magstim GeoSource	MNE、LORETA、sLORETA、LAURA	有	收费	拥有独立的FDM头模型, 具有高密度脑电图技术和高分辨率MRI成像功能

2 定位精度的影响因素

脑源定位的精度是脑科学研究中的关键指标,定位精度受到多种因素的影响,主要包括记录方式、电极数量和密度以及头模型的构建。

2.1 记录方式对定位精度的影响

由于头部组织不同的电导率对EEG导联场的影响,使用EEG和MEG两种不同的记录方式会导致定位精度的差异。Malmivuo等^[29]使用半灵敏度体积作为源模型,假设整个大脑中的神经元在时间和方向上具有相同的激活概率,证明MEG和EEG在半灵敏度体积的大小和灵敏度分布形式上的差异非常小,这代表着他们以非常相似的方式记录大脑的电活动。但在经验上往往认为MEG的定位精度优于EEG,这是因为EEG的电极密度远低于MEG的电极密度。在2004年,Malmivuo等^[30]进一步证明了在使用颅骨电导率的皮质源的球形模型中,当颅骨/大脑和头皮的电导率比为5/1、10/1、15/1时,EEG的半灵敏度体积小于MEG的半灵敏度体积,也就是说EEG的空间分辨率优于MEG。Liu等^[31]研究表明,对于相同数量的电极,在源位置和方向上平均而言,EEG定位比MEG定位更准确。Antonakakis等^[32]在2019年的研究结果发现,使用不同模态对P20/N20分量的源重建有不可忽略的影响,虽然MEG定位稳定,受头部建模及刺激方式的影响较小,但EEG有助于确定源的方向和强度,因此可以在精细的个性化头模型的基础上利用EEG和MEG组合两种模式的互补信息。

2.2 电极数量对定位精度的影响

由于电极数量过少会导致对头皮电位采样不足,因此根据国际10-20系统,使用少电极记录脑电图的电极间距离最小为7 cm。现如今,高密度脑电图采样可支持数量多达256个的电极。对于高密度EEG,10-20系统的空间分辨率主要受电极数量的限制,电极数量的增加可以提高EEG的空间分辨率。具体来说,Sohrabpour等^[33]在2015年对儿科癫痫患者脑电图通道数与脑源定位关系的研究中,证明了随着电极数量的增加,脑源定位的精确度越高。以用于识别癫痫发作区的ECoG记录作为金标准,当EEG的电极数从32依次变为64、96和128时,平均定位误差分别提高了4、1.3和1 mm。此外,Ryynanen等^[34]研究了在不同噪声水平下EEG电极数量对空间分辨率的影响,发现对于高密度EEG,10-20系统的空间分辨率主要受电极数

量的限制,而噪声量对其的影响较低。但随着电极数量的增加,噪声对空间分辨率的影响也增加。根据文献中描述的规则,当颅骨/大脑和头皮的相对电导率为15/1时,如果相对噪声水平小于24%时,可使用64个电极,当相对噪声水平小于9.2%,则可以使用128个电极获得更好的空间分辨率。

总之,在记录方式上,当电极数量相同时,EEG的定位精度比MEG更高。而未来将EEG与MEG或是其他模态相结合进行脑源定位分析有巨大潜力。对于电极数量来说,虽然数量越多越精确,但定位效果的改善随之减弱,因此根据需求选择合适的电极数量也能达到目标精度。同时,也需要根据现实环境的影响来选择电极数量的最佳方案。

2.3 头模型对定位精度的影响

正问题中的头模型也称为容积传导模型,在准确的脑源定位中起着核心作用。头模型的建立必须包含不同组织隔室的几何形状和电导率分布,由核磁共振成像(MRI)扫描能够获得较为精确的几何形状。由于测量电导率的方法和被测样本的条件不同^[35],颅骨致密物、颅骨海绵体、脑脊液、灰质和各向同性、各向异性的白质具有显著的差异。因此在2016年Huang等^[7]开发了具有六层结构的New York Head容积传导组织,在源成像和靶向经颅电刺激上都具有较高的准确性,相比普通BEM模型的10.8 mm定位误差,使用个性化头模型的定位精度高达6.9 mm。因此构建逼近真实的头部模型对于提高脑源定位的准确性是必不可少的。

目前进行溯源工作的相关研究中,大部分采用的头模型是由计算机仿真获得。为了减小计算机模拟建模的不确定性,有研究使用尸体大脑作为建模替代方法,测量了人体尸体头部中的电流分布^[36],使用了36个定制的多点电极进行高密度的3D脑内测量,得出大约3/4的电流在头皮和颅骨上减弱的结论。这是由于死亡使脑组织的生物物理特性发生了巨大的变化,从而直接限制了离体与活体间的比较。

在脑研究中,体模实验可以系统地研究数据采集系统、重建算法和成像软件的性能,并随后为进一步的优化或实验提供合理的信息。因此近年来有许多研究通过医学成像和3D重建,使用3D打印技术创建更贴近真实人体的头部模型。在2020年,有研究者成功使用3D打印技术制作大鼠的头模型用于EEG源定位^[37],并且使用极细的同轴电缆实

现的电偶极子来模拟大脑的神经活动。这表明使用物理手段进行头部模型的模拟进行脑源定位分析具有可行性。

3 定位精度的评估方法

逆问题算法的选择对计算定位区域至关重要,但由于不同算法之间难以直接比较定位效果,因此概括了不同的情况下的评估方法。同时,EEG和MEG作为非侵入式测量方法来定位神经元活动的精度依然存在争议,因此本章还介绍了临床植入电极的测量作为评估方法。

3.1 定位精度的理论评估

3.1.1 LORETA系列算法的空间分辨率比较

LORETA是高时间分辨率神经成像领域的一种创新方法,在该方法提出后的十几年间,研究者陆续提出了sLORETA和eLORETA,使得定位精度不断提升。LORETA系列采用空间分辨率来评估定位精度,使用Talairach人脑图谱进行头部模型的模拟。每个源在网格点体素上都有一个固定位置,并由具有未知分量的电流密度向量定义,每个点的电活动强度和方向决定了在头皮上测量的电磁场。可以简单理解为脑容量被划分为3D网格,网格由若干个体素构成,空间分辨率为每单元网格间的距离。LORETA的头部模型被划分为2 394个体素,具有7 mm空间分辨率。同样条件下,sLORETA可产生5 mm空间分辨率的6 430个体素。eLORETA是重视更深层次源的方法,通过以更适当的方式选择权重矩阵,通过实现深度加权,将定位误差从12 mm减少到7 mm。

在三种逆问题算法中,sLORETA的空间分辨率最高。LORETA产生的图像较模糊,空间分辨率相对较低,它能够确定大脑中活动最强烈的位置,但有一定的离散度。与在此之前的解决逆问题的其他方法相比,它的平均定位误差只有一个网格单元。在无噪声的仿真中,只有sLORETA具有精确的零误差定位,有噪声的仿真中sLORETA的定位误差最低,表明sLORETA是完美的一阶定位技术。与sLORETA对比,发现eLORETA在具有清晰和更少模糊质量的图像源的定位方面表现更好,同时能够更好地抑制不太重要的源^[38]。

3.1.2 基于点扩散和串扰函数的评估方法

除了LORETA系列算法外,还有MNE、dSPM等经典算法也需要进行精度评估。由于每种算法属性不同,难以比较不同算法间的定位精度。因此,

如何公平地评估和比较这些分布式逆解是一直以来关注的问题。

线性方法的空间分辨率可以使用分辨率矩阵进行评估,该矩阵分别包含点扩散函数(Point Spread Function, PSF)和串扰函数(Cross-talk Function, CTF)。通过计算每个位置的PSF可以测试出大脑多个区域活动是否在正确位置周围产生峰值并且可以互相区分,评估它们的重叠程度。CTF则描述了具有单位强度的所有其他可能源将如何影响感兴趣源的源估计。本文归纳了多位研究者^[39-40]在评估过程中描述PSF和CTF分布的不同方面的度量:a.峰值定位误差/偶极子定位误差(peak/dipole localization error, PLE/DLE),即估计的峰值与真实源位置之间的欧几里得距离;b.空间离散度(spatial dispersion, SD),评估两个分布源相互重叠的程度;c.分辨率指数(resolution Indices, RI),反映特定位置的活动对该位置的幅度估计的贡献程度;d.总振幅(overall amplitude, OA),能够反映出不同源之间的相对差异。这些分辨率指标通过数学公式表述如表3所示。

Hauk等^[39]对比了五种基于最小范数方法的PSF和CTF的分辨率度量值——定位误差和空间离散度的分布,并且绘制了相应的直方图进行比较。得出MNE对于浅层的源,PSF的峰值出现在较为正确的位置,但误差随着源深度的增加进入脑沟而增加。外侧裂深部最大,误差超过5 cm。深度加权的MNE方法的峰值定位误差较低,但在大脑深部区域仍有一些较高的值。dSPM在深部区域的PLE较低,但浅层区域的表现不如MNE。sLORETA和eLORETA都显示了PSF的峰值具有零定位误差。对于CTF的分布都与PSF相似,可以得出无论使用何种方法,在大脑深处位置的源估计总是会从更接近电极的源中接收到明显更多的泄漏。通过比较PSF的SD表现,这些方法在外侧裂较深区域和颞下叶均显示出最高值,其中dSPM和sLORETA尤其明显。

总而言之,不同的评估指标侧重点不同,应该根据关注的脑区和实验的需求来选择相应的评估指标。从峰值定位误差来看,sLORETA和eLORETA具有零定位误差。从空间离散度来看,MNE和eLORETA的表现较优。此外,在多个来源的情况下,估计幅度较大的来源可能会掩盖较弱的来源。

3.2 定位精度的实际评估

虽然EEG和MEG具有良好的时间和空间分辨

Table 3 Summary for technique based on minimum norm and extension algorithm

表3 评估指标的公式和描述

评估指标	公式	描述
峰值/偶极子定位误差 (PLE/DLE)	$PLE(DLE) = \sqrt{(r_i - r_j)^2}$ $r_i: \text{源的真实位置}$ $r_j: \text{源的PSF/CTF的峰值位置}$	估计的峰值与真实源位置之间的距离
空间离散度 (SD)	$SD_i = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (d_{kj} \cdot \ R_{kj}\)^2}{\sum_{k=1}^N \ R_{kj}\ ^2}}$ $d_{kj}: \text{所有源与估计源的距离}$ $R_{kj}: \text{分辨率矩阵}$	评估两个分布源相互重叠的程度
分辨率指数 (RI)	$RI_i = \frac{(D - d_{ij}) \cdot \ R_{ij}\ }{D \cdot \ R_{ij}\ }$ $D = \max_{i,j} d_{ij}$	反映特定位置的活动对该位置的幅度估计的贡献程度
总振幅 (OA)	$OA_i = \sum_j \ R_{ij}\ $	反映不同源之间的相对差异

率，但非侵入式方法来定位神经元活动的准确性和精确度始终存在争议。在临床上植入皮下或颅内电极进行记录是评价脑源定位全文精度的金标准之一。2019年，Seeber等^[41]通过同时记录放置在皮下区域的电极和高密度的头皮电极来验证EEG或MEG测量的准确性。在进行深部脑刺激治疗的过程中，两名患有慢性多发性抽动的患者和两名患有强迫症的患者分别在丘脑和伏隔核植入电极来记录。最后将这些深层结构的局部场电位与大脑中从头皮脑电图重建的源估计进行比较，结果证明实际电极位置的颅内记录和源估计信号之间存在显著相关性。这说明了头皮脑电图能够重建皮下活动，因此使用EEG进行脑源定位是合理的。

Koessler等^[42]对10名癫痫患者进行EEG脑源定位，并通过立体脑电图(stereoencephalography, sEEG)作为验证方法，来评估不同发作模式下的四种脑源定位方法的准确性。sEEG记录期间植入了7~10个电极，并使用64通道的脑电图进行头皮记录。对于不同患者，至少有一种定位方法产生了与sEEG定义的致癫痫区相同的定位，使用ECD方法有9/10获得了脑源定位方法和sEEG之间的最佳一致性。多信号分类(multiple signal classification, MUSIC)和LORETA与sEEG的一致性为7/10，而sLORETA的一致性为5/10。其中，有四名患者在所有的脑源定位方法和sEEG之间具有100%的一致性。进一步

地，2020年Sohrabpour等^[43]提出了FAST-IRES技术进行EEG源定位，同时使用了颅内脑电图(intracranial electroencephalography, iEEG)作为金标准。研究结果证明了通过非侵入式手段测量的电生理信号能够对脑网络的位置和空间范围进行成像。

虽然通过在颅内植入电极进行记录能够直观地验证头皮脑电图的源定位方法，但通常是在特定的情况下，多数为临床上致病区域的测量，信号无法分布在全脑范围，难以执行复杂的任务。

3.3 其他精度评估方法

除了上述常用的评估方法，还有一些研究者提出了更为适用于其研究问题的方法。例如Tait等^[44]评估了基于最小范数和波束成形估计方式的六种常用的源重建算法的性能，评估方法包括逆解的分辨率特性和传感器级数据的解释方差。结果表明，波束形成器的性能明显优于最小范数方法，sLORETA是最小范数方法中性能最高的算法，接下来是MNE，最后是表现相似的wMNE和eLORETA。

此外，Samuelsson等^[45]提出通过使用更通用的评估方法——受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和精确召回特征曲线(precision recall curve, PRC)。ROC分析量化了二元分类器系统的性能，PRC被认为对不平衡数据集更好的衡量指标。另外，ROC曲线下

方面积 (area under curve, AUC) 可以用作源估计方法的空间精确度的衡量。根据此研究结果, dSPM 在高信噪比下具有更高的定位误差, 而 MNE 在 AUC 分析中的性能稍差, 主要原因是较深源的定位误差相对较高。

实际上, 每种算法在不同的评估标准下表现不同, 研究者需要根据其关心的研究问题选择合适的脑源定位算法, 关注其特定属性, 作为方法学指南进行更深入的研究。

4 脑源定位的应用

4.1 时-频分析与连通性分析的应用

脑源定位常与时频分析一起结合来研究大脑神经活动, 对 EEG 信号进行相位同步的方法用于检测相关电极信号之间的相位差, 被识别为强相位同步的潜在源的信道可用于源定位^[46]。此外, 脑源定位和时频分析结合的方法还可以改进致癫痫区的定位^[47]。时频分析即时频联合域分析, 通过时间和频率的联合函数可以实现对目标信号在不同时间和频率的能量密度和强度的描述。非平稳信号具有随时间变化的统计特性, 因此使用传统的傅里叶变换等方式获得的时间平均幅度谱不足以描述信号幅度、频率或相位的变化。在分析非平稳和分量信号时, 基于时频分析的技术优于基于单一的时域或频域的经典技术。对 EEG 数据进行时频分析的方法主要包括短时傅里叶变换、连续小波变换、离散小波变换、希尔伯特变换等。

对于大脑内部活动的研究也常采用连通性分析的方式, 大脑连接可分为结构连接、功能连接和有效连接其中, 测量大脑功能连接的主要方法是脑电图, 能够提供在认知过程中毫秒时间尺度上评估功能的连接动态。然而, 这种方法具有局限性, 例如脑电图缺乏脑源位置的信息以及由于体积电导和参考电极导致的信号混合, 使得该方法对传感器空间同步测量的解释存在问题。

为了克服这些限制, 目前 EEG 源定位技术已被用于功能连接的分析中, 主要可以分成两种不同的方法^[48]。第一种方法是基于生物物理生成模型, 它描述了神经源动力学和相互作用如何产生头皮脑电图, 旨在直接估计来自传感器空间数据的源之间的功能连接, 并需要先验假设网络结构。例如, 神经质量模型有可能模拟神经集合的活动以及它们之间的联系, 从而可以产生大脑节律或与事件相关的反应。另一种方法是无模型方式, 即 EEG 源成像

结合多元连通性测量确定皮质活动的连通性模式, 不需要对网络结构进行任何假设, 共分为两个步骤。首先, 使用逆问题算法确定源信号, 可以基于分布式源模型或偶极源模型。接下来即可估计分布或偶极子源之间的功能连接。

功能性和有效性连通性分析通常用于深入了解癫痫或其他脑部疾病的网络性质。一方面, 连通性分析用于确定癫痫或发作间期活动如何影响大脑网络, 并且认知改善或下降可能与癫痫患者特定大脑网络的变化有关。另一方面, 由于癫痫发作和尖峰在大脑中迅速传播, 连通性分析被用作定位癫痫发作起始区和刺激区的工具^[4]。根据 Van Mierlo 等^[49]在 2019 年的初步研究表明, 即使在 EEG/MEG 中没有明显的癫痫活动时, 源连通性也有可能获得预后相关性, 以帮助诊断癫痫类型, 并预测治疗结果。除此以外, 近年来功能连通性分析常用于评估患者脑网络功能。Iandolo 等^[5]对接受癫痫手术后儿童的 EEG 进行研究, 量化儿童功能性脑网络的变化。也有研究者对精神分裂症患者进行经颅电刺激来调节脑网络的功能链接。2022 年, Yeh 等^[50]将基于源定位计算的功能连接结果作为参考, 表明在前额叶皮层上使用经颅电刺激来调节伽马波段的功能网络连通性能够改善精神分裂症症状。

4.2 脑源定位的临床应用

目前, 不同的脑源定位方法已应用在多种脑部异常和疾病的诊断和治疗中, 其中关于诊断治疗癫痫和 ADHD 的研究较多, 除此以外, 连通性分析在疾病中的应用也极为广泛。

癫痫治疗的最终目标是在不引起副作用的情况下使患者无癫痫发作, 在耐药性局灶性癫痫中, 切除病灶是疗效最高的治疗方法。多模式术前评估旨在通过描绘所谓的致癫痫区, 但术前评估期间的神经影像学检查依赖于发作间期癫痫活动。因此, 定位与发作间期癫痫活动互补的癫痫发作来源具有很高的临床价值。在术前评估过程中, 通过非侵入脑电图长期记录可以识别癫痫发作症状, 传统的 EEG 分析是基于对波形模式的视觉检测^[51]。Lopes 等^[52]在 2020 年提出了一个框架来搜寻头皮脑电图并确定癫痫侧向化以帮助电极植入, 使用 eLORETA 来绘制从头皮 EEG 记录的癫痫发作时期的源活动, 然后使用锁相值构建功能网络并使用数学模型进行研究, 通过从网络中移除不同的感兴趣区域 (region of interest, ROI) 来模拟它们对网络

在计算机中产生癫痫发作的能力的影响。

ADHD 是儿童和青春期普遍存在的神经精神障碍，它与许多认知功能障碍有关，包括认知控制缺陷。该疾病的特点是注意力不集中、多动和冲动适应症水平的改变，对 ADHD 患者的脑源定位为疾病的诊断和治疗开辟了一条新途径^[53]。2018 年，Bluschke 等^[6]在早期青少年 ADHD 中研究了成功

和缺陷多成分行为的神经机制，通过 sLORETA 进行源定位分析，在单模态和双模态实验中，通过神经生理过程在下顶叶皮层中观察到反应选择机制。Mccracken 等^[54]通过 sLORETA 源定位分析来研究青年人对处理视听多感觉刺激的神经结构来源，发现 ADHD 患者在神经水平上对多感官条件的反应与对照组不同。Mauriello 等^[55]则比较了 ADHD 患者和健康人对于面部注视的视觉处理功能，发现患者存在涉及视觉注视解码的脑损伤，表明了这种疾病相关的神经特征。

对于重度抑郁症患者，Kirsten 等^[56]使用基于网络的统计方法来比较对于治疗响应者和非响应者之间的连通性度量。通过使用 LORETA 对重度抑郁症患者的静息态脑电图绘制源估计和连接测量，研究者发现 alpha2 波段内的预处理脑电图连接对电休克疗法治的疗效具有预测价值。除此以外，在 2021 年，Xie 等^[57]研究调查了头皮电极中神经信号的振荡特征，并绘制了大脑的功能连接。参与者在工作记忆任务中编码了复杂的视听对象，与单一模态对象编码相比，在视听对象编码期间，前额

叶、顶叶、颞叶和枕叶这些皮层区域中 theta 振荡频率的神经连通性显著。结果表明，theta 波段的局部振荡和区域间连通性在视听对象编码过程中发挥重要作用，并可能有助于形成多感官信息的工作记忆痕迹。

5 脑源定位的发展趋势

逆问题算法是脑源定位的核心技术，与定位精度以及临床应用息息相关。近年来，研究者在最小范数估计之外也提出了一些其他逆算法的发展思路。图 2 回顾了不同方法下的逆问题算法发展历程。

a. 最小范数方法。1984 年 Hmlinen 提出 MNE 方法以来，在此基础上研究者又发展了 LORETA 系列、局部自回归平均值 (local auto-regressive averages, LAURA)^[58]和 FOCUSS 的脑源定位方法，这些算法都是基于最小范数的技术所发展的，成为了目前最常用的经典技术。

b. 非线性优化技术。当非线性优化程序用于解决脑电逆问题时，目标函数可能会产生多个局部解，因此研究者们提出元启发式算法来解决这类复杂的优化任务，对相关偶极子进行估计。主要包含的算法有模拟退火 (simulated annealing algorithm, SA)^[59]、遗传算法 (genetic algorithm, GA)^[60]、粒子群优化 (particle swarm optimization, PSO)^[61]和差分进化 (differential evolution algorithm, DE)^[62]等。

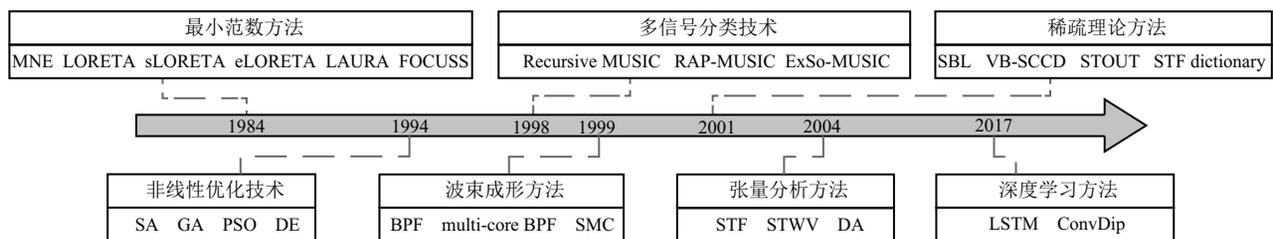


Fig. 2 The development and trend of inverse problem algorithm

图2 逆问题算法的发展和趋势

c. 多信号分类技术。1998 年，Mosher 等^[63]在 MUSIC 的基础上提出了递归多信号分类 (recursive MUSIC) 的方法，通过递归使用子空间投影自动提取源的位置。此外，有研究者还在此基础上拓展了空间扩展的新皮质源多信号分类 (ExSo-MUSIC)^[64]和投影多信号分类 (RAP-

MUSIC)^[65]的方法。

d. 波束成形方法。波束成形器也称为空间滤波器，Van Veen 等^[66]最早提出线性约束最小方差 (linearly constrained minimum variance, LCMV) 的方法，这种方法不需要对偶极子数量先验假设。在 1999 年 Van Hoey 等^[67]提出使用波束成形

(beamforming, BF) 技术进行 EEG 源分析。用于空间滤波的波束形成技术, 最初设计用于雷达信号处理的应用, 它能够从测量的 EEG 信号中提取大脑中预定义的感兴趣区域的源活动。Gross 等^[68] 在 2001 年提出了相干源动态成像 (dynamic imaging of coherent sources, DICS), 这是一种频域波束形成技术, 可以研究大脑区域之间振荡活动和同步的皮层来源。2009 年 Antelis 等^[69] 提出了使用卡尔曼滤波器和粒子滤波器 (particle filter, PF) 的解决方案应用在 EEG 源定位上。同时, 基于波束成形技术的扩展方法相继提出, 包括波束成形粒子滤波 (beamforming particle filter, BPF)^[70]、多核 BPF、序列蒙特卡罗 (sequential Monte Carlo, SMC)^[71] 等方法。

e. 稀疏理论方法。由于一般认为只有有限数量的大脑皮层区域在短时间内真正激活, 因此近年来稀疏源定位越来越受到重视。2001 年提出的稀疏贝叶斯学习 (sparse Bayesian learning, SBL) 提供了一个统一的框架, 通过此框架可对受生物学和数学约束的 EEG 源进行估计。2018 年 Ojeda 等^[72] 提出了新颖的 SBL 算法, 使用脑图谱对源的组稀疏分布进行了良好的初始化。另外, 有学者先后提出了 VB-SCCD 算法、时空统一断层扫描 (spatio-temporal unifying tomography, STOUT) 以及数据驱动的时空频率字典 (STF dictionary)^[73] 等算法来计算源的稀疏解。

f. 张量分析方法。基于张量的逆问题算法也逐渐用于优化脑电源定位问题当中, 2004 年 Miwakeichi 等^[74] 将典型多数分解应用于空间-时间-频率 (space-time-frequency, STF) 变换的 EEG 数据中。Becker 等^[75] 在 2010 年提出了基于时空波矢量 (space-time-wave-vector, STWV) 数据的一种多路方法, 它可以在嘈杂的环境中准确定位源, 而且同时提取与每个源相关的时间行为。接下来的几年里, 此研究团队又相继提出了用于扩展源定位的算法 STWV-DA (STWV-Disk algorithm) 和 STF-DA (STF-Disk algorithm) 算法^[76]。

g. 贝叶斯方法。贝叶斯方法是通过设计不同的先验分布来解决逆问题不适定问题。根据先验约束不同, 目前主要有基于空间约束先验和基于时空约束先验贝叶斯方法。基于空间约束的技术是利用皮层神经电活动在空间上的信息, 约束源信号分布, 1.2 节提到的基于 L2 范数的方法即为使用的空间先验知识。基于时空先验约束的源定位技术则是进一

步利用时域结构约束解空间, 能够提高定位性能。在 1997 年, Baillet 等^[77] 在考虑了空间先验之外, 还提出了惩罚相邻时刻的幅度差的时间先验。在 2004 年, Galka 等^[78] 提出了一种时空卡尔曼滤波的方法, 利用状态空间表达式模型来表示时域信息。除此以外, 使用时间基函数 (temporal basis functions, TBFs)^[79] 能够降低算法计算复杂度, 而且能有效减小噪声量的影响。

h. 深度学习方法。随着人工智能的发展, 使用深度学习进行脑源定位的研究也相继展开。基于人工神经网络的计算的逆解遵循数据驱动的方法, 大量模拟 EEG 数据样本用于训练人工神经网络以正确地将电极空间信号映射到源空间位置^[80]。这可以改善实时脑源定位功能, 提高医疗影像的成像质量。在 2017 年, 有研究者提出了一种解决非线性前向算子的逆问题^[81], 该方法基于经典正则化理论和深度学习中的卷积网络, 在利用前向算子、噪声模型和正则化函数中编码的逆问题的先验信息的同时进行学习, 实现了快速重建图像的目的。

Cui 等^[82] 在 2019 年使用时空长短期记忆递归神经网络 (long short term memory, LSTM) 来识别单一来源的位置和时间进程。在此研究中, 作者使用有限元法使用正向模型生成模拟数据, 提出了一种脑源定位框架, 以基于模拟训练数据估计源位置, 模拟数据的结果对噪声信号表现出良好的鲁棒性。Hecker 等^[83] 则提出了 ConvDip 的新颖卷积神经网络架构, 用于解决分布式偶极子模型中的 EEG 逆问题。ConvDip 能够从 EEG 数据的单个时间点产生逆问题的解, 并且定位准确, 预测速度快, 产生的伪影少, 漏检率低。2021 年 Wei 等^[84] 提出了一种使用空间基函数分解进行 EEG 源定位的边缘稀疏基网络 (edge sparse basis network, ESNB), 结合了边缘稀疏先验和高斯源基。研究表明有监督的 ESNB 在合成数据中优于传统的数值方法, 无监督微调在真实数据中提供了更多焦点和准确的定位。

在多种逆问题算法的发展历程中, 最经典的算法还是基于最小范数的技术。但随着计算机计算能力的大幅增加使得深度学习在各个领域发展趋势不容小觑。此外, 深度学习对算法的改进程度远远超过其他算法, 定位精确性也大大提高, 可预见基于深度学习的脑源定位技术将会成为未来的主要趋势。

6 总结与展望

本文主要回顾了脑源定位的基本原理与过程,并且根据脑源定位过程中产生的一系列对定位精度造成影响的因素进行梳理。从理论和实践的角度上总结了相应的精度评估指标,并且介绍了脑源定位技术在临床和科研上的应用和发展。

脑源定位从理论分析和实践操作层面中的精度评估是本文关注的问题,作者从理论的角度给出了五种不同的指标,分别为:LORETA系列的空间分辨率、所有算法适用的峰值定位误差/偶极子定位误差、空间离散度、分辨率指数和总振幅。在实际层面上,则介绍了记录方式、电极数量和密度、头部容积传导模型等因素对源定位精度的影响,以及在科学研究和疾病诊断方面的应用。脑源定位技术应用到大脑连通性分析能够帮助研究者更好地理解大脑认知活动上各个区域的联系与功能。同时,脑源定位也在多种脑部疾病或异常中得以应用,其中癫痫与ADHD的诊断和治疗已到了临床阶段。最后本文总结了脑源定位的发展趋势,罗列了计算逆解的各类方法的发展历程。

脑源定位精度是一直以来的关注点,它受到多种因素的影响,主要包括记录方式、电极数量和密度、头模型以及逆问题算法。电极密度与精度成正比相关,一般情况下128个电极就足够获得最佳分辨率。此外,本文概括了头部组织电导率以及头模型的仿真方法,使用计算机进行仿真模拟已是成熟的技术手段,使用物理方式建模进行源定位分析可能成为新的趋势。目前,脑源定位的精度在测量仪器的层面上已得到了极大的改善,但逆问题算法对定位的精确程度难以定量评估。因此本文总结了基于空间分辨率、基于点扩散以及串扰函数的评估方法对于不同脑源定位方法中源的重叠程度和其他源对目标源的影响,并给出相应的评价指标。但此类通过头皮表面测量的方法在准确度上始终存在争议,因此将临床上植入皮下或颅内电极进行记录作为评价脑源定位精度的金标准之一。虽然颅内电极记录能够直观地验证头皮脑电图源定位,但通常为临床上致病区域的测量,信号无法分布在全脑范围,也难以执行复杂的任务。因此,公平准确地评估脑源定位的精度在未来还需进一步的探究。最近Toi等^[85]提出的fMRI的神经元活动直接成像(DIANA-fMRI),在时间分辨率上达到了毫秒级的精度同时保留了MRI的高空间分辨率,能够无创

神经成像来检测神经元活动。由于其具有高时空分辨率,若能应用到人类大脑上,或许在未来可以应用在脑部疾病的病灶区的精准定位,以及其无创神经成像的优势更适合作为头皮脑电图源定位的精度评估手段。

此外,研究者们对于脑源定位中最重要的逆问题的解上保持着持续不断的探索和优化,从基于最小范数的技术发展以来,陆续提出了基于优化技术、多信号分类、波束成形、张量和稀疏理论等方法。近年来提出的卷积神经网络在脑源定位上的应用是基于数据驱动的方法,大量模拟EEG数据样本用于训练网络,从而精确快速地将电极空间信号映射到源空间位置。随着计算机性能的增加以及人工智能技术的发展,目前深度学习在医疗领域上的应用越来越受欢迎,使用卷积神经网络进行脑源定位或许是新趋势。

致谢 我们感谢深圳大学的史伟伟教授对本文的修改意见。

参 考 文 献

- [1] Purves D, Cabeza R, Huettel S A, *et al.* Cognitive Neuroscience. Sunderland: Sinauer Associates, Inc., 2008
- [2] Jatoi MA, Kamel N, Malik AS, *et al.* A survey of methods used for source localization using EEG signals. Biomed Signal Process Control, 2014, **11**: 42-52
- [3] Lei X, Wu T, Valdes-Sosa PA. Incorporating priors for EEG source imaging and connectivity analysis. Front Neurosci, 2015, **9**: 284
- [4] Staljanssens W, Strobbé G, Holen R V, *et al.* Seizure onset zone localization from ictal high-density EEG in refractory focal epilepsy. Brain Topogr, 2017, **30**: 257-271
- [5] Iandolo G, Chourasia N, Ntolkeras G, *et al.* Changes in the functional brain network of children undergoing repeated epilepsy surgery: an EEG source connectivity study. Diagnostics, 2021, **11**(7): 1234
- [6] Bluschke A, Gohil K, Petzold M, *et al.* Neural mechanisms underlying successful and deficient multi-component behavior in early adolescent ADHD. Neuroimage Clin, 2018, **18**: 533-542
- [7] Huang Y, Parra L C, Haufe S. The New York Head—a precise standardized volume conductor model for EEG source localization and tES targeting. Neuroimage, 2016, **140**: 150-162
- [8] Liu Q, Ganzetti M, Wenderoth N, *et al.* Detecting large-scale brain networks using EEG: impact of electrode density, head modeling and source localization. Front Neuroinform, 2018, **12**: 4
- [9] Clermont G, Zenker S. The inverse problem in mathematical biology. Math Biosci, 2015, **260**: 11-15
- [10] Hallez H, Vanrumste B, Grech R, *et al.* Review on solving the forward problem in EEG source analysis. Neuroeng Rehabil,

- 2007, **4**: 46
- [11] Kariotou F. Electroencephalography in ellipsoidal geometry. *J Math Anal Appl*, 2004, **290**(1): 324-342
- [12] Meijs J W, Peters M J. The EEG and MEG, using a model of eccentric spheres to describe the head. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1987, **12**: 913-920
- [13] Vatta F, Bruno P, Inchingolo P. Multiregion bicentric-spheres models of the head for the simulation of bioelectric phenomena. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2005, **52**(3): 384-389
- [14] Papageorgakis C. Patient Specific Conductivity Models: Characterization of the Skull Bones[D]. Nice: University of Cote d'Azur, 2017
- [15] Cuartas Morales E, Acosta-Medina C D, Castellanos-Dominguez G, *et al*. A finite-difference solution for the EEG forward problem in inhomogeneous anisotropic media. *Brain Topogr*, 2019, **32**: 229-239
- [16] Grech R, Cassar T, Muscat J, *et al*. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Neuroeng Rehabil*, 2008, **5**(1): 1-33
- [17] Uutela K, Hämäläinen M, Somersalo E. Visualization of magnetoencephalographic data using minimum current estimates. *Neuroimage*, 1999, **10**(2): 173-180
- [18] Gorodnitsky I F, George J S, Rao B D. Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, **95**(4): 231-251
- [19] Huang M X, Dale A M, Song T, *et al*. Vector-based spatial-temporal minimum L1-norm solution for MEG. *Neuroimage*, 2006, **31**(3): 1025-1037
- [20] Hamalainen M, Ilmoniemi R J. Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions. Helsinki, Finland: The University of Helsinki, 1984
- [21] Pascual-Marqui R D, Michel C M, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 1994, **18**(1): 49-65
- [22] Pascual-Marqui R D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, **24**(Suppl D): 5-12
- [23] Pascual-Marqui R D. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. arXiv: 07103341, 2007. doi: 10.48550/arXiv.0710.3341
- [24] Fuchs M, Wagner M, Köhler T, *et al*. Linear and nonlinear current density reconstructions. *Clin Neurophysiol*, 1999, **16**(3): 267-295
- [25] Song C, Zhuang T, Wu Q. Hybrid weighted minimum norm method a new method based LORETA to solve EEG inverse problem. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2005, **2005**: 1079-1082
- [26] Dale A M, Liu A K, Fischl B R, *et al*. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, 2000, **26**(1): 55-67
- [27] Khemakhem R, Zouch W, Taleb-Ahmed A, *et al*. A new combining approach to localizing the EEG activity in the brain: WMN and LORETA solution//IEEE. Proceedings of the 2008 International Conference on BioMedical Engineering and Informatics. Sanya, China: IEEE, 2008: 821-824
- [28] Rafik K, Ahmed B H, Imed F, *et al*. Recursive sLORETA-FOCUSS algorithm for EEG dipoles localization//IEEE. Proceedings of the 2008 First Workshops on Image Processing Theory, Tools and Applications. Sousse, Tunisia: IEEE, 2008: 1-5
- [29] Malmivuo J, Suihko V, Eskola H. Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1997, **44**(3): 196-208
- [30] Malmivuo J A, Suihko V E. Effect of skull resistivity on the spatial resolutions of EEG and MEG. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004, **51**(7): 1276-1280
- [31] Liu A K, Dale A M, Belliveau J W. Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy. *Hum Brain Mapp*, 2002, **16**(1): 47-62
- [32] Antonakakis M, Schrader S, Wollbrink A, *et al*. The effect of stimulation type, head modeling, and combined EEG and MEG on the source reconstruction of the somatosensory P20/N20 component. *Hum Brain Mapp*, 2019, **40**(17): 5011-5028
- [33] Sohrabpour A, Lu Y, Kankirawatana P, *et al*. Effect of EEG electrode number on epileptic source localization in pediatric patients. *Clin Neurophysiol*, 2015, **126**(3): 472-480
- [34] Ryyanen O R, Hyttinen J A, Malmivuo J A. Effect of measurement noise and electrode density on the spatial resolution of cortical potential distribution with different resistivity values for the skull. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006, **53**(9): 1851-1858
- [35] Mccann H, Pisano G, Beltrachini L. Variation in reported human head tissue electrical conductivity values. *Brain Topogr*, 2019, **32**: 825-858
- [36] Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, *et al*. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 483
- [37] Lacik J, Koudelka V, Kuratko D, *et al*. Rat head phantom for testing of electroencephalogram source localization techniques. *IEEE Access*, 2020, **8**: 106735-106745
- [38] Jatoi M A, Kamel N, Malik A S, *et al*. EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2014, **37**: 713-721
- [39] Hauk O, Stenroos M, Treder M S. Towards an objective evaluation of EEG/MEG source estimation methods – the linear approach. *Neuroimage*, 2022, **255**: 119177
- [40] Tait L, Özkan A, Szul M J, *et al*. A systematic evaluation of source reconstruction of resting MEG of the human brain with a new high-resolution atlas: performance, precision, and parcellation. *Hum Brain Mapp*, 2021, **42**(14): 4685-4707
- [41] Seeber M, Cantonas L M, Hoevels M, *et al*. Subcortical electrophysiological activity is detectable with high-density EEG source imaging. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 753
- [42] Koessler L, Benar C, Maillard L, *et al*. Source localization of ictal

- epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *Neuroimage*, 2010, **51**(2): 642-653
- [43] Sohrabpour A, Cai Z, Ye S, *et al.* Noninvasive electromagnetic source imaging of spatiotemporally distributed epileptogenic brain sources. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 1946
- [44] Tait L, Özkan A, Szul M J, *et al.* A systematic evaluation of source reconstruction of resting MEG of the human brain with a new high-resolution atlas: performance, precision, and parcellation. *Hum Brain Mapp*, 2021, **42**(14): 4685-4707
- [45] Samuelsson J G, Peled N, Mamashli F, *et al.* Spatial fidelity of MEG/EEG source estimates: a general evaluation approach. *Neuroimage*, 2021, **224**: 117430
- [46] Assous S, Boashash B. Evaluation of the modified S-transform for time-frequency synchrony analysis and source localisation. *EURASIP J Adv Signal Process*, 2012, **2012**(1): 1-18
- [47] Cuspineda-Bravo E R, Martínez-Montes E, Farach-Fumero M, *et al.* Improving electroencephalographic source localization of epileptogenic zones with time-frequency analysis. *Clin EEG Neurosci*, 2015, **46**(2): 153-168
- [48] Barzegaran E, Knyazeva M G. Functional connectivity analysis in EEG source space: the choice of method. *PLoS One*, 2017, **12**(7): e0181105
- [49] Van Mierlo P, Höller Y, Focke N K, *et al.* Network perspectives on epilepsy using EEG/MEG source connectivity. *Front Neurol*, 2019, **10**: 721
- [50] Yeh T C, Huang C C Y, Chung Y A, *et al.* High-frequency transcranial random noise stimulation modulates gamma-band EEG source-based large-scale functional network connectivity in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *J Pers Med*, 2022, **12**(10): 1617
- [51] Van Mierlo P, Vorderwülbecke B J, Staljanssens W, *et al.* Ictal EEG source localization in focal epilepsy: review and future perspectives. *Clin Neurophysiol*, 2020, **131**(11): 2600-2616
- [52] Lopes M A, Junges L, Tait L, *et al.* Computational modelling in source space from scalp EEG to inform presurgical evaluation of epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2020, **131**(1): 225-234
- [53] Asadzadeh S, Rezaii T Y, Beheshti S, *et al.* A systematic review of EEG source localization techniques and their applications on diagnosis of brain abnormalities. *J Neurosci Methods*, 2020, **339**: 108740
- [54] Mccracken H S, Murphy B A, Ambalavanar U, *et al.* Source localization of audiovisual multisensory neural generators in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Sci*, 2022, **12**(6): 809
- [55] Mauriello C, Pham E, Kumar S, *et al.* Dysfunctional temporal stages of eye-gaze perception in adults with ADHD: a high-density EEG study. *Biol Psychol*, 2022, **171**: 108351
- [56] Kirsten A, Seifritz E, Olbrich S. Electroencephalogram source connectivity in the prediction of electroconvulsive therapy outcome in major depressive disorder. *Clin EEG Neurosci*, 2020, **51**(1): 10-18
- [57] Xie Y, Li Y, Duan H, *et al.* Theta oscillations and source connectivity during complex audiovisual object encoding in working memory. *Front Hum Neurosci*, 2021, **15**: 614950
- [58] De Peralta Menendez R G, Murray M M, Michel C M, *et al.* Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *Neuroimage*, 2004, **21**(2): 527-539
- [59] Gerson J, Cardenas V A, Fein G. Equivalent dipole parameter estimation using simulated annealing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, **92**(2): 161-168
- [60] Menay D, Michielssen E, Rogers R, *et al.* Multiple source localization using genetic algorithms. *Neurosci Methods*, 1996, **64**(2): 163-172
- [61] Qiu L, Li Y, Yao D. A feasibility study of EEG dipole source localization using particle swarm optimization//IEEE. *Proceedings of the 2005 IEEE Congress on Evolutionary Computation*. Scotland: IEEE, 2005: 720-726
- [62] Li Y, Li H, He R, *et al.* EEG source localization using differential evolution method. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2004, **2004**: 1903-1906
- [63] Mosher J C, Leahy R M. Recursive MUSIC: a framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1998, **45**(11): 1342-1354
- [64] Birot G, Albera L, Wendling F, *et al.* Localization of extended brain sources from EEG/MEG: the ExSo-MUSIC approach. *Neuroimage*, 2011, **56**(1): 102-113
- [65] Mosher J C, Leahy R M. Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Trans Signal Process*, 1999, **47**(2): 332-340
- [66] Van Veen B D, Van Drongelen W, Yuchtman M, *et al.* Localization of brain electrical activity *via* linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1997, **44**(9): 867-880
- [67] Van Hoey G, Van De Walle R, Vanrumste B, *et al.* Beamforming techniques applied in EEG source analysis. *Proc ProRISC99*, 1999, **10**: 545-549
- [68] Gross J, Kujala J, Hämäläinen M, *et al.* Dynamic imaging of coherent sources: studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(2): 694-699
- [69] Antelis J M, Minguez J. Dynamic solution to the EEG source localization problem using Kalman filters and particle filters. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, **2009**: 77-80
- [70] Mohseni H R, Ghaderi F, Wilding E E, *et al.* A beamforming particle filter for EEG dipole source localization//IEEE. *Proceedings of the 2009 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*. Taipei: IEEE, 2009: 337-340
- [71] Georgieva P, Mihaylova L, Silva F, *et al.* A sequential monte carlo approach for brain source localization//Georgieva P, Mihaylova L, Jain L C. *Advances in Intelligent Signal Processing and Data Mining*. Berlin: Springer, 2013, **410**: 119-138
- [72] Ojeda A, Kreutz-Delgado K, Mullen T. Fast and robust Block-Sparse Bayesian learning for EEG source imaging. *Neuroimage*, 2018, **174**: 449-462

- [73] Korats G, Le Cam S, Ranta R, *et al.* A space-time-frequency dictionary for sparse cortical source localization. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, **63**(9): 1966-1973
- [74] Miwakeichi F, Martinez-Montes E, Valdés-Sosa P A, *et al.* Decomposing EEG data into space-time-frequency components using parallel factor analysis. *Neuroimage*, 2004, **22**(3): 1035-1045
- [75] Becker H, Comon P, Albera L, *et al.* Multiway space-time-wave-vector analysis for source localization and extraction//IEEE. Proceedings of the 2010 18th European Signal Processing Conference. Aalborg, Denmark: IEEE, 2010: 1349-1353
- [76] Becker H, Albera L, Comon P, *et al.* EEG extended source localization: tensor-based vs. conventional methods. *Neuroimage*, 2014, **96**: 143-157
- [77] Baillet S, Garnero L. A Bayesian approach to introducing anatomofunctional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1997, **44**(5): 374-385
- [78] Galka A, Yamashita O, Ozaki T, *et al.* A solution to the dynamical inverse problem of EEG generation using spatiotemporal Kalman filtering. *Neuroimage*, 2004, **23**(2): 435-453
- [79] Zumer J M, Attias H T, Sekihara K, *et al.* Probabilistic algorithms for MEG/EEG source reconstruction using temporal basis functions learned from data. *Neuroimage*, 2008, **41**(3): 924-940
- [80] Jin K H, Mccann M T, Froustey E, *et al.* Deep convolutional neural network for inverse problems in imaging. *IEEE Trans Image Process*, 2017, **26**(9): 4509-4522
- [81] Adler J, Öktem O. Solving ill-posed inverse problems using iterative deep neural networks. *Inverse Problems*, 2017, **33**(12): 124007
- [82] Cui S, Duan L, Gong B, *et al.* EEG source localization using spatio-temporal neural network. *China Communications*, 2019, **16**(7): 131-143
- [83] Hecker L, Rupprecht R, Tebartz Van Elst L, *et al.* ConvDip: a convolutional neural network for better EEG source imaging. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 569918
- [84] Wei C, Lou K, Wang Z, *et al.* Edge sparse basis network: a deep learning framework for EEG source localization//IEEE. Proceedings of the 2021 International Joint Conference on Neural Networks. Shenzhen, China: IEEE, 2021: 09188
- [85] Toi P T, Jang H J, Min K, *et al.* *In vivo* direct imaging of neuronal activity at high temporospatial resolution. *Science*, 2022, **378**(6616): 160-168

Accuracy Evaluation of Brain Source Localization Technology and Its Application in Practice*

ZHU Qian-Yun^{1,2)}, ZHANG Zhi-Guo³⁾, LIANG Zhen^{1,2)}, ZHANG Li^{1,2)}, LI Lin-Ling^{1,2)},
ZHANG Shao-Rong^{1,2)}, HUANG Gan^{1,2)**}

¹⁾*School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518037, China;*

²⁾*Key Laboratory of Biomedical Information Detection and Ultrasound Imaging of Guangdong Province, Shenzhen 518037, China;*

³⁾*School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Shenzhen 518055, China)*

Abstract Brain source localization technology aims to identify the source of neural activity in the brain through the EEG and MEG signals on the scalp surface, which is the basis of studying the neural activity, cognitive process, and pathological function of the cerebral cortex. Its millisecond temporal resolution can effectively make up for the shortcomings of fMRI in low temporal resolution. Brain source localization contains two processes, forward problem, and inverse problem. The forward problem is to simulate the electric potential of the head surface generated by the neural source of brain activity, which is calculated by the volume conduction model, and the model is mainly built by the boundary element method, finite element method, and finite difference method. The inverse problem aims to reconstruct the distribution of current sources in the brain. The main solutions include the distributed source model and the equivalent current dipole model. But the solution to the inverse problem is not unique, and the regularization method is the classical means to resolve it, including the minimum L1 norm and the minimum L2 norm methods. Nonlinear optimization, beamforming, the Bayes approach, deep learning, and other technologies have been created in recent years to increase the accuracy of the brain source localization technique. However, due to the ill pose of the inverse problem and the errors caused by different recording methods, the number of electrodes, and head model construction in practice, the accuracy evaluation is still challenging in brain source localization, which greatly limits the practical application of brain source localization methods in neuroscience and psychology research, clinical diagnosis, and treatment. In this work, the existing brain source localization methods and analysis of the accuracy evaluation methods of brain source localization technology and its practical application in basic research and clinical diagnosis and treatment are introduced. Specifically, different recording methods, the number and density of electrodes, and the head volume conduction model all have a certain influence on the source positioning accuracy. In practice, because different inverse problem algorithms produce different source location results, this study summarizes the evaluation methods based on spatial resolution, point diffusion, and crosstalk function on the degree of source overlap among different brain source localization methods and the influence of other sources on target sources. In addition, the application of brain source localization technology in time-frequency analysis and connectivity analysis is introduced, which can help researchers better understand the connections and functions of various brain regions in cognitive activities. Currently, brain source localization technology has been used clinically in epilepsy, attention deficit, hyperactivity disorder, and other brain abnormalities or diseases. The main progresses of brain source localization technology about the abovementioned five aspects which include the process of brain source localization, the method of inverse solution, influencing factors of positioning accuracy, accuracy evaluation method, and the research and clinical application are reviewed. Furthermore, some scientific problems concerning accuracy evaluation are discussed in this paper. We hope to provide certain references and help with the development and application of brain source localization.

Key words brain source localization, volume conduction model, inverse problem algorithm, accuracy evaluation
DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0469

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (62271326, 61974095), the Shenzhen Science and Technology Program (JSGG20210713091811038), Medical-Engineering Interdisciplinary Research Foundation of ShenZhen University, and Shanghai Key Laboratory of Brain-Machine Intelligence for Information Behavior, Shanghai International Studies University, Shanghai, China (2023KFKT006).

** Corresponding author.

Tel: 86-13564740268, E-mail: huanggan@szu.edu.cn

Received: September 30, 2022 Accepted: February 17, 2023