神经科学信息分析工具

Neuroscience Information Toolbox

使用说明

董立：Li_dong729@163.com
罗程：Chengluo@uestc.edu.cn
文档版本：v1.1
文档修订日期：2016.5.12

电子科技大学

生命科学与技术学院

神经信息教育部重点实验室

目录

神经科学信息分析工具.....1
(一) 软件用途及技术特点.....4
(二) 软件安装使用要求.....4
(三) 开发背景介绍.....5
3.1 fMRI 分析.....5
3.1.1 Preprocess.....5
3.1.2 Regress & Filter.....6
3.1.3 FCD.....6
3.1.4 FOCA.....6
3.2 EEG 分析.....6
3.3 融合分析.....7
3.3.1 空间信息融合(fMRI-informed EEG analysis).....8
3.3.2 时间信息融合 (EEG-informed fMRI analysis).....9
(四) 详细使用说明.....9
4.1 fMRI 分析.....9
4.1.1 Preprocess.....9
4.1.2 Regress & Filter.....14
4.1.3 FCD.....17
4.1.4 FOCA.....21
4.2 EEG 分析.....23
4.2.1 EEG 数据的读取.....24
4.2.2 数据的存出.....27
4.2.3 参考转换.....27
4.2.4 滤波.....28
4.2.5 ICA 分析.....29
4.2.6 电极坐标的导入.....31
4.2.7 标记癫痫事件.....33
4.2.8 EEG 特征提取.....36
4.2.9 EEG 数据显示.....43
4.3 融合分析.....43
4.3.1 基于功能网络的脑电源定位分析（NESOI）.....43
4.3.2 基于脑电时间信息的 GLM 分析.....49
4.3.3 基于脑电时间信息的 LMSA 分析.....55
4.4 其他工具.....58
4.4.1 原始 DICOM 数据分类.....58
4.4.2 阈值计算.....59
(五) 附注说明.....60
5.1 主要方法原理说明.....60
5.1.1 NESOI.....60
5.1.2 FOCA.....63

5.1.3 LMSA 65
5.2 版权说明： 67
5.3 版本历史： 67
5.4 网络资源： 68
(六) 致谢.....69
(七) 参考文献.....70

(一) 软件用途及技术特点

本软件基于 MATLAB 2013a 开发，适用于神经成像领域中脑电、功能磁共振数据的分析和处理。其主要特点在于：

1. 采用图形用户界面来配置计算参数；
2. 基于 SPM8 实现 fMRI 原始数据的批量预处理。
3. 实现对预处理 fMRI 数据中诸如头动，白质，脑脊液，线性漂移等干扰信号的批量去除。
4. 并行计算功能连接密度（functional connectivity density）；
5. 并行计算局部神经活动四维一致性指标（FOur dimensional (spatio-temporal) Consistency of local neural Activities，FOCA）；
6. 对 fMRI 预处理功能实现并行计算。
7. EEG 数据的读取、ICA 分析以及特征（主要包括事件起始时间、能量谱以及幅度值）提取。
8. 显示 EEG 数据，以及标注癫痫放电事件。
9. **同步 EEG-fMRI 多模态融合，其主要包括 1) 基于 fMRI 功能网络的脑电源定位分析 (fMRI-informed EEG analysis); 2) 基于 EEG 时间信息的 fMRI 融合分析(EEG informed fMRI analysis).**
10. 实现对原始 MRI 数据（DICOM）进行识别分类；
11. 查看统计 T-map 阈值。

(二) 软件安装使用要求

1. 测试 MATLAB 版本为 2013a，测试操作系统为 64 位 Win 7 操作系统/Linux 操作系统。建议 MATLAB 版本为 2010 至 2014（注：MATLAB 2015a 下仅 *NIT EEG Toolbox 1.0* 不可用）。
2. 解压 NIT 工具包，将 NIT 所在目录 *\NIT_toolbox 添加至 MATLAB 路径当中。如下图所示：

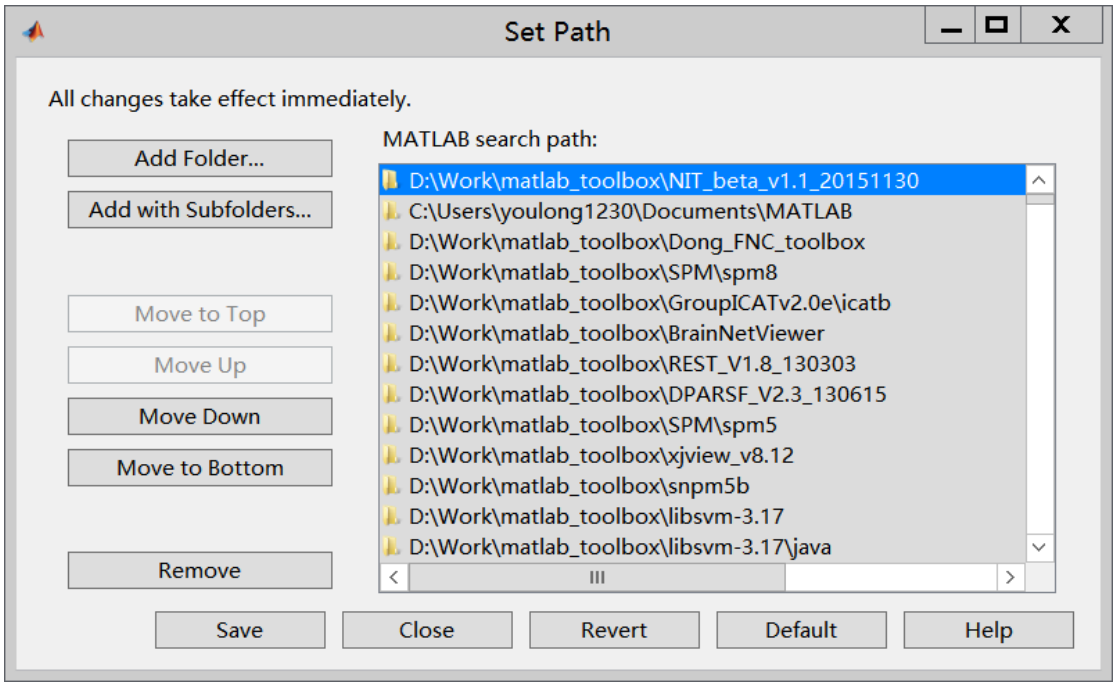


图 2.1：添加 NIT 路径至 MATLAB。

3. 在 MATLAB 命令窗口输入 nit 即可看到下图

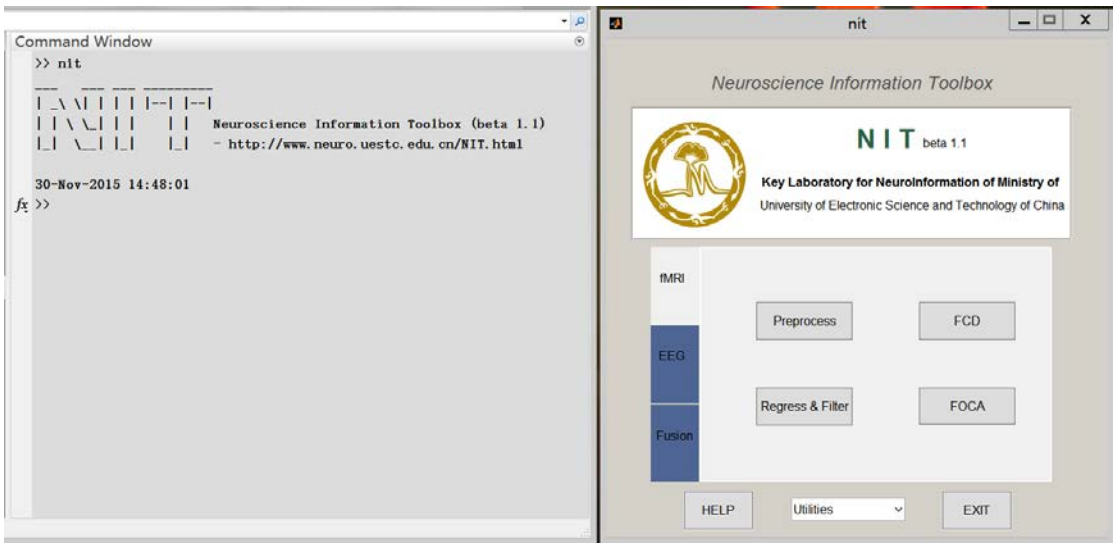


图 2.2：NIT 启动主界面。

(三) 开发背景介绍

3.1 fMRI 分析

3.1.1 Preprocess

SPM8 批量预处理设置较为繁琐，产生的中间结果文件也未分类存放。因此，基于 SPM8 预处理函数，本软件提供常规预处理参数下的批量预处理功能磁共振数据功能。能极大提高功能数据的处理效率。

由于原始 DICOM 数据存在版权以及个人隐私，本部分仅提供转换之后的*.img 图像数据，而不提供原始的 DICOM 数据。

3.1.2 Regress & Filter

在诸如大脑功能连接、网络分析等功能磁共振数据的计算过程中，一方面通常需要对预处理数据进行干扰信号的去除。常见的干扰信号主要包括：头动、白质、脑脊液、线性漂移、全脑均值信号。一般我们采用回归模型以去除这些干扰信号。另一方面需要对数据进行带通滤波，以降低呼吸以及环境噪声的影响。在 NIT 软件中我们实现了批量去除干扰信号的功能。

案例数据为两例正常成人被试的 510 秒的静息态（闭眼）功能磁共振数据（TR = 2 s）。该数据已经过常规的诸如时间校正、空间对齐、标准化等预处理步骤。

3.1.3 FCD

高效的核心（hub）节点网络有利于支持大脑复杂的认知功能表现。探索研究人类大脑的 hub 节点分布有利于我们进一步理解大脑的发育、可塑性以及神经性疾病。Tomasi 等基于此假设提出了局部功能连接密度（local functional connectivity density，lFCD）指标(Tomasi and Volkow, 2010; Tomasi and Volkow, 2011)用以探究大脑的核心节点分布。我们在软件中基于并行计算技术实现该指标在 MATLAB 中的计算。

案例数据为两例正常成人被试的 510 秒的静息态（闭眼）功能磁共振数据（TR = 2 s）。该数据已经过常规的诸如时间校正、空间对齐、标准化等预处理步骤。

3.1.4 FOCA

迄今，已有大量研究者通过功能磁共振成像技术，研究静息态下的不同脑区间的功能连接。进一步，局部脑区的神经元活动的一致性（局部相关性）也得以大量关注。目前，已有多种参数指标去刻画局部脑区活动的一致性，如局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo) (Zang et al., 2004)、整合局部相关(Integrated Local Correlation, ILC) (Deshpande et al., 2009)以及局部功能连接密度(local Functional Connectivity Density, lFCD) (Tomasi and Volkow, 2010)等。这些指标都有其各自的优缺点，但是值得注意的是，这些指标主要强调的是局部脑区的时间一致性，而都忽略了可能存在的相邻时间内局部脑区神经元活动的空间相关性。这种空间相关性可能反映了相邻时间点局部脑区活动状态的稳定性。因此，我们认为局部脑功能活动可能体现出时空两方面的特征 (Dong et al., 2015a)。进而，假设大脑的局部功能一致性应该包含两个方面：局部体素的时间相关和局部体素在相邻时间的空间相关。基于这一假设，Dong 等提出了一个新的指标，即局部神经活动四维(时空)一致性(FOur-dimensional (spatio-temporal) Consistency of local neural Activities, FOCA)去整合局部时空信息(Dong et al., 2015a)。我们在软件中集成了这一指标的计算功能。

案例数据为两例正常成人被试的 510 秒的静息态（闭眼）功能磁共振数据（TR = 2 s）。该数据已经过常规的诸如时间校正、空间对齐、标准化等预处理步骤。

3.2 EEG 分析

脑电图(electroencephalogram, EEG)是一种无创的，具有较高时间分辨率的人脑成像技术。通常认为头表 EEG 电位由皮层锥体细胞群产生，它们的有效方向垂直于皮层表面。持续时间较长的突触后电位被认为是 EEG 信号产生的基础。

由于皮层的褶皱结构会使得位于脑沟两边的电活动可能会相互抵消。对于有的神经细胞如星形细胞，它们引起的神经电活动是封闭场，不能被头表电极观察到。以及脑脊液、颅骨和头皮等体积导体的作用。EEG 的空间分辨率非常局限。但由于电信号是瞬时传播扩散的，EEG 对神经事件几乎没有延时作用，具有很高的时间分辨率。因此，在 EEG-informed fMRI 分析中，EEG 的优势在于能够提供一些具有高时间分辨率的脑电特征信息。常见的脑电特征信息有事件相关电位(Event-related potential, ERP)幅值、ERP 潜伏期、EEG 同步相位相干性、能量谱以及癫痫放电事件等等。这里本软件主要实现对常见脑电信息的特征提取。其主要包括 ERP 幅值、事件起始时间以及能量谱等等。

3.3 融合分析

大脑内部运作机制研究是 21 世纪的一大挑战，功能神经成像在了解大脑功能和障碍方面有着极好的应用前景(Friston, 2009)，现已经成为神经科学研究和临床应用的重要工具。无创高时间、高空间分辨率成像是大脑研究所期待的工具。借助它有利于了解人类注意、执行、记忆等机制，有利于揭示如癫痫活动的起源和传播等机制。目前，主要的人脑无创技术有磁共振成像(Magnetic Resonance Image, MRI) 脑电图(electroencephalogram, EEG)和脑磁图(magnetoencephalogram, MEG)等。它们在时空分辨率方面有着各自的优劣势。结合不同神经成像模式（多模态成像，特别是脑电-磁共振成像融合）不仅可能实现优势互补提高时空分辨率(图 3.1)，而且还有助于我们对单一模态中神经活动的理解(Biessmann et al., 2011; Huster et al., 2012; Laufs, 2012)，从而，推进我们对神经和精神疾病的病理生理学理解。

多模态成像主要是整合神经活动的不同测量模式。其中，EEG 作为一种无创记录大脑活动电生理信号的方式，具有很高的时间分辨率（毫秒级），但空间分辨率较低；而另一种目前常用的无创技术，fMRI 则正好相反。显然，这两种无创记录方式的结合有可能产生高时空分辨率的综合神经成像技术。其优越的时空分辨率将有利于研究认知相关的大脑功能运作机制以及神经和精神类疾病。目前，目前针对 EEG-fMRI 有多种不同的融合方法(Biessmann et al., 2011; Huster et al., 2012; Rosa et al., 2010)。其主要融合形式可分为以下三类(图 3.2)：1、空间信息融合(fMRI-informed EEG analysis)，2、时间信息融合 (EEG-informed fMRI analysis)，3、模型/对称融合。目前，本软件主要实现 1, 空间信息的融合; 2) 时间信息的融合分析。

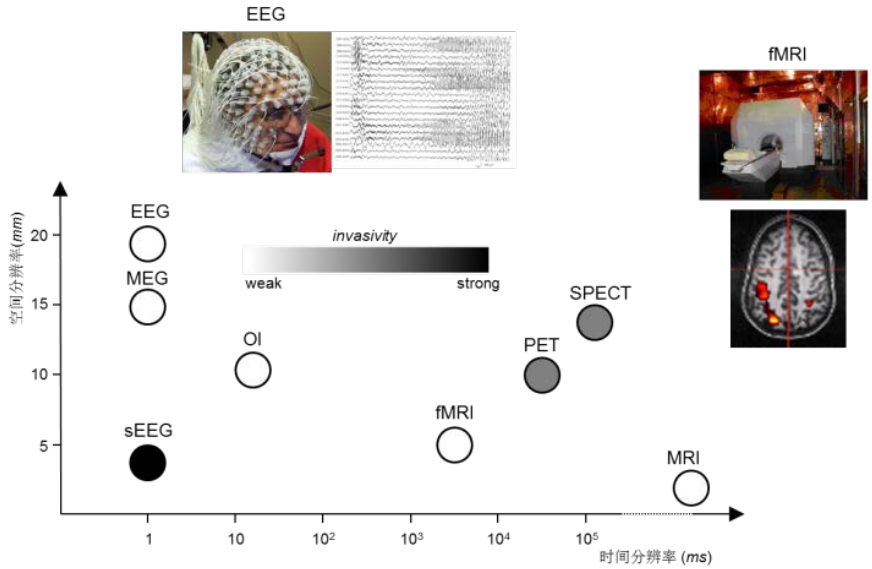


图 3.1：融合的动机：各模态实现优势互补。

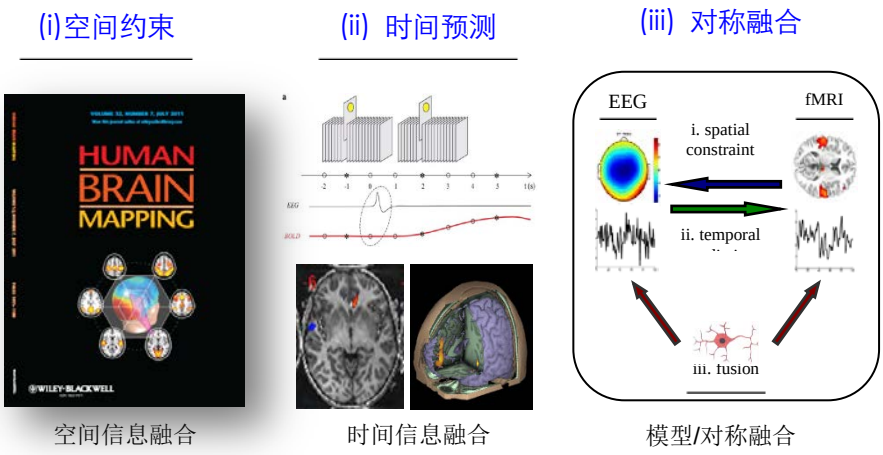


图 3.2：融合的三种思路：1，空间信息的融合，2，时间信息的融合 3，时-空信息的对称融合。

3.3.1 空间信息融合(fMRI-informed EEG analysis)

EEG-fMRI 空间整合的一种常用方法是利用功能磁共振成像激活图作为 EEG 源位置的先验信息。已有的方法包括功能磁共振成像约束的偶极子定位方法和 fMRI-约束/加权的分布源成像方法。由于增加了 fMRI 空间约束条件，EEG 逆问题的不适定性可在一定程度上得到缓解。因为，不同的功能网络反应了不同脑区之间的相互作用，将功能脑网络作为先验信息有助于脑电源位置的精确定位。基于以上思想，我们发展了基于网络的源成像（NEtwork-based SOurce Imaging, NESOI）方法 (Lei et al., 2010; Lei et al., 2011)。该成像结果有效的整合 EEG 的高时间，fMRI 高空间分辨率信息。我们在软件中实现了 NESOI 方法。

案例数据为基于 Oddball 范式的听觉注意同步 EEG-fMRI 采集实验。我们将对提取到脑电 P300 等成分，以 ICA 分解得到的功能网络成分为先验信息，进行

NESOI 源定位分析。具体数据实验信息请参看相关文献(Dong et al., 2014; Strobel et al., 2008)。

3.3.2 时间信息融合 (EEG-informed fMRI analysis)

时域上的整合是利用在时域或频域的 EEG 动态信号特征为功能磁共振成像提供时间信息。这些特征信息通常来自于特定时间段或特定频段的数据，例如癫痫放电时间，事件相关电位(event related potential, ERP)幅度，特定频段的能量等等。通常是将此电磁记录获得的变量与常规的血流动力学响应函数（hemodynamic response function, HRF）卷积，然后与基于体素的 BOLD 信号作线性回归（general liner model, GLM），以确定相应感兴趣电磁信号特征的 fMRI 统计激活图。一个典型的例子是，将脑电获得的癫痫病人放电时间信息作为特征，在 fMRI 中研究癫痫放电相关的 BOLD 信号变化，以探讨癫痫病灶以及传播机制，为癫痫病人的临床治疗与决策提供有用的信息(Gotman and Pittau, 2011; Murta et al., 2014)。

而在 EEG-fMRI 的时间融合中(特别是在癫痫研究中)，主要面临的问题是 1) HRF 的个体以及脑区差异, 2) fMRI 较低的信噪比。针对这些问题，我们新近发展了一种新的 EEG-fMRI 时间融合方法：局部多模态串行分析(local multimodal serial analysis, LMSA) (Dong et al., 2015b)。本软件不仅实现了 LMSA 方法，还加入了常规的 GLM 分析方法。

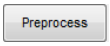
案例数据为两例家族皮质震颤癫痫病人(familial cortical myoclonic tremor and epilepsy, FCMTE)的同步 EEG-fMRI 采集数据。对脑电进行伪迹去除后，癫痫放电时间由两位神经病学专家标注，以得到的放电时间信息为脑电特征信息，进行 LMSA/GLM 分析。具体数据实验信息请参看相关文献(Dong et al., 2015b)。

(四) 详细使用说明

4.1 fMRI 分析

4.1.1 Preprocess

A. 详细步骤：

1. 至主界面（图 2.2）点击 fMRI，出现 Preprocess 按钮 

，点击即可出现 Preprocess 主界面（图 4.1.1）。

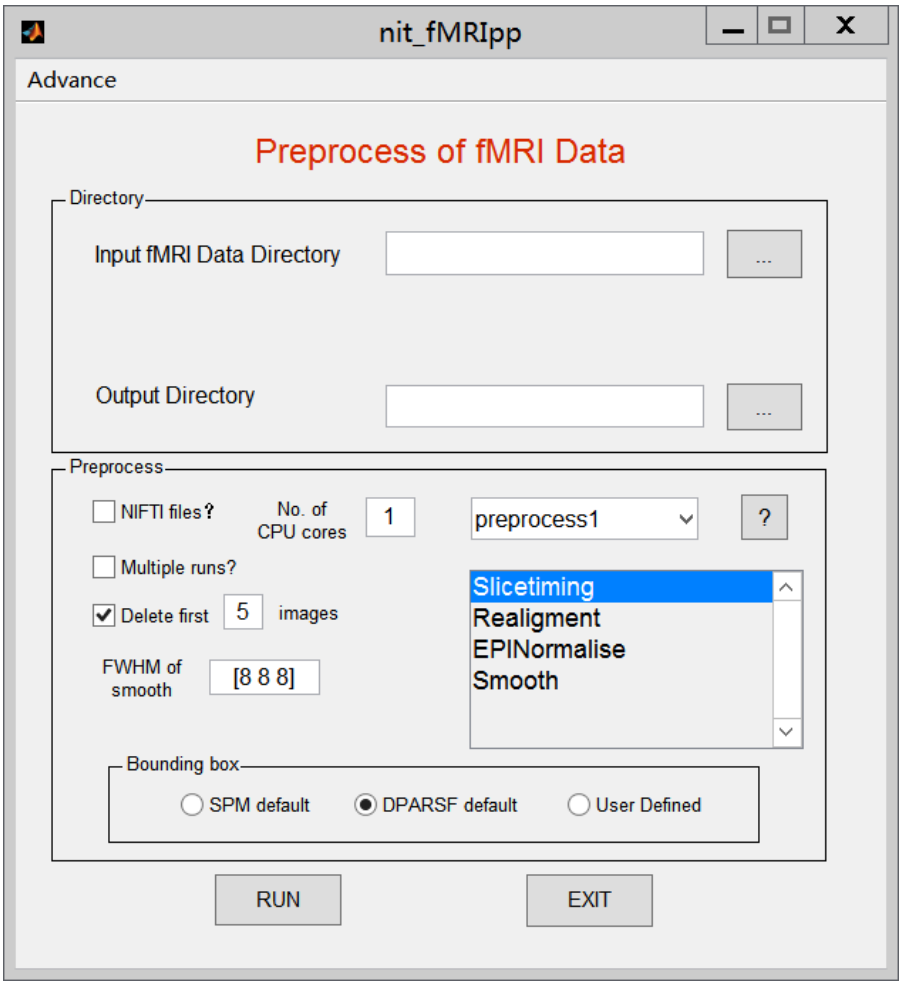


图 4.1.1：Preprocess 主界面。

2. 本软件主要包括 3 种常用的预处理方式，具体参数如下：

Input fMRI Data Directory：选择数据输入路径。数据可以是 NIFTI 格式的 img 或者 nii 3D 图像数据，也可以是原始的 DICOM 数据。支持一个文件夹下多个被试。支持每个被试文件夹下存在多个 run 或者 session。

Input T1 Data Directory：如果选择 preprocess 2 将出现此对话框。请选择 T1 数据路径。支持一个文件夹下多个被试。支持每个被试文件夹下存在多个 run 或者 session。如果每个被试 fMRI 数据文件夹下包含多个 run 或者 session，则每个 run 或者 session 都要有对应的 T1 结构像数据。

Output Directory：选择结果输出路径。

Preprocess：在右侧下拉菜单 

可以选择下列预处理方式：

Preprocess 1：主要包括的步骤为 slice timing、realigment、EPI normalise 和 smooth。若图像文件名第一个字母为‘a’或者‘A’，则在文件名前添加前缀‘z’后再进行预处理 slicetiming 计算。

Preprocess 2：主要包括的步骤为 slice timing、realigment、T1 segment normalise 和 smooth。若图像文件名第一个字母为‘a’或者‘A’，则在文件名前添加前缀‘z’后再进行预处理 slicetiming 计算。优先读取前缀为‘co’的 T1 图像文件（即 co*.img/co*.nii）。若无前缀为‘co’的图像文件，则读取当前图像文件进行计算。

Preprocess 3：主要包括的步骤为 realignment、EPI normalise 和 smooth。此步骤适合于 multi-band 或者快速扫描序列。若图像文件名第一个字母不为‘a’或者‘A’，则在文件名前添加前缀‘a’后再进行预处理 realignment 计算。

Smooth：仅对选择的图像数据进行高斯平滑。可通过 Prefix Name 指定需要平滑的文件（文件名前缀）。

本软件可以自动识别 TR 时间，Slice 层数等参数。如果用户需要设置 Slice Timing 和 normalise 中的体素大小，可以点击左上方 Advance 中的 Parameter 菜单进行设置。

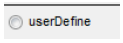
NIFTI files?：如果数据已经是 NIFTI 格式的 img 或者 nii 图像数据，请勾选此选项。如果是原始 DICOM 数据，请勿勾选此项。

No. of CPU core：计算时占用的 CPU 核数。大于 1 时，开启并行计算命令。默认为 1。

Multiple runs?：如果每个被试文件夹下包含多个 run 或者 session，请勾选此项。否则不勾选。

Delete first ? images：删除前？个图像数据。此选项将在预处理中排除前 n 个图像数据。不会删除原始原始数据。默认删除前 5 个图像。

Smooth FWHM：高斯平滑核，默认设置为[8 8 8]。

Bounding box：边界框。默认勾选 DPARSFbb 选项。其中为选择 SPM Bounding Box（[-78 -112 -50; 78 76 85]）将产生 53×63×46 大小的图像（体素大小为 3×3×3 mm^3 时）。选择 DPARSF Bounding Box（[-90 -126 -72;90 90 108]）将产生 61×73×61 大小的图像（体素大小为 3×3×3 mm^3 时）。用户可以勾选 

填入自定义 Bounding box。

在本案例中，我们使用已经转为 img 图像的原始数据进行 preprocess 1 处理演示，相应的文件路径以及参数设定如下（图 4.1.2）：

Input Directory：选择数据路径：*\ fMRI_example_data\original_data。

Output Directory：选择结果输出路径：*\preprocess_results。

Preprocess 1：选择此选项。

NIFTI files ?：勾选此选项。

Multiple runs ?：不勾选此项。

Delete first ？ images：取消勾选此项。

Smooth FWHM：设置为[8 8 8]。

Bounding box：勾选 DPARSF default 选项。

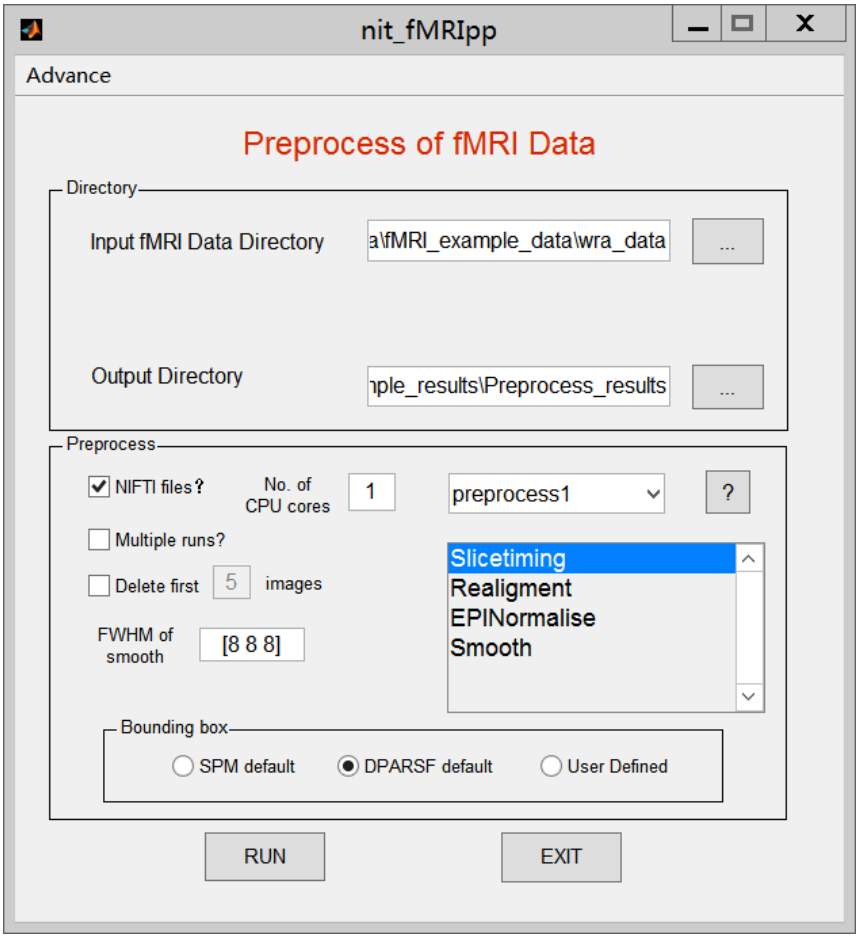


图 4.1.2：Preprocess 参数设置界面。

3. 设置好参数后，点击 RUN 运行。运行界面如图 4.1.3 所示。

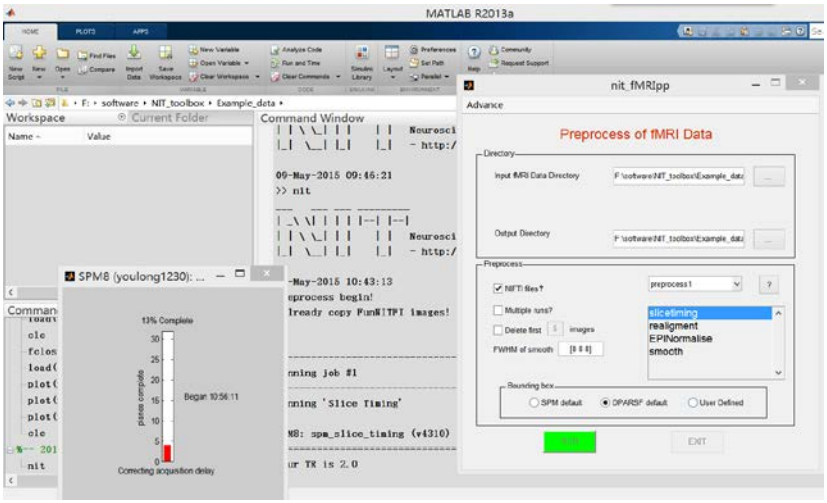


图 4.1.3：预处理计算运行界面。

4. 运行完毕后将在结果输出路径，生成相应结果（图 4.1.4）如下：

Preprocess_log.txt： 日志文件。包含每一步预处理采用的详细参数。参数具体含义可参看 SPM8 使用手册。

FunNIFTI： 原始的 NIFTI 图像数据。如果原始数据为 DICOM 格式，则此文件夹中将生成转化为 NIFTI 格式的 nii 图像数据。

slicetiming：　　时间校正后生成的图像文件。完成后，文件名添加前缀‘a’。
realign：　　空间对齐后生成的图像文件。完成后，文件名添加前缀‘r’。
normalise：　　标准化后生成的图像文件。完成后，文件名添加前缀‘w’。
smooth：　　空间平滑后生成的图像文件。完成后，文件名添加前缀‘s’。
realignParameters：　头动参数文件。包括三个平动，三个转动参数。
RealignPictureCheck：每个被试的头动参数图像。
NormalisePictureCheck：每个被试的标准化图像。
Subjects*.txt：　　针对不同头动大小，建议去除的被试。
*.mat：　　预处理每一步的具体设置参数文件。

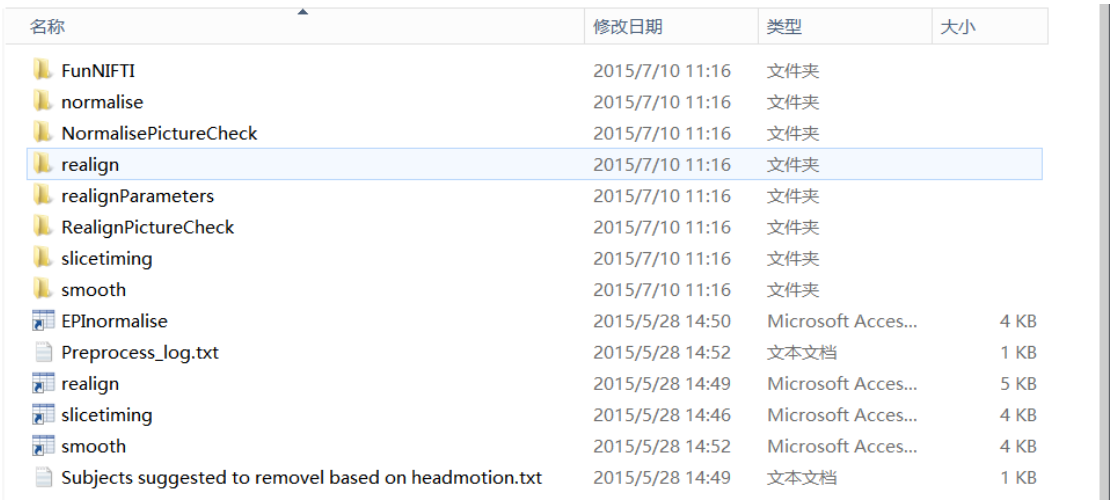


图 4.1.4：预处理结果输出。

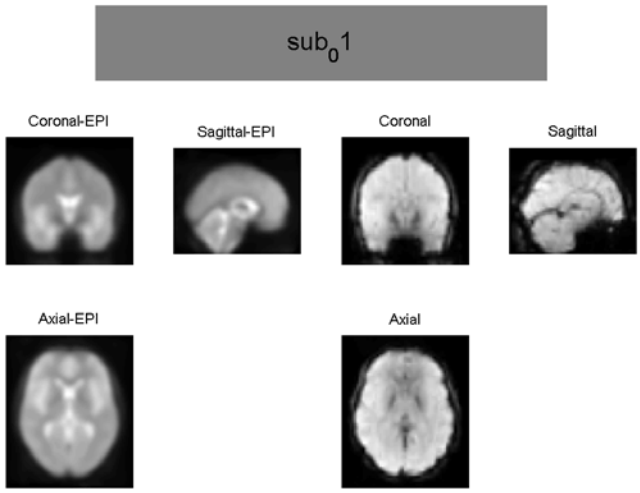


图 4.1.5：标准化后图像。

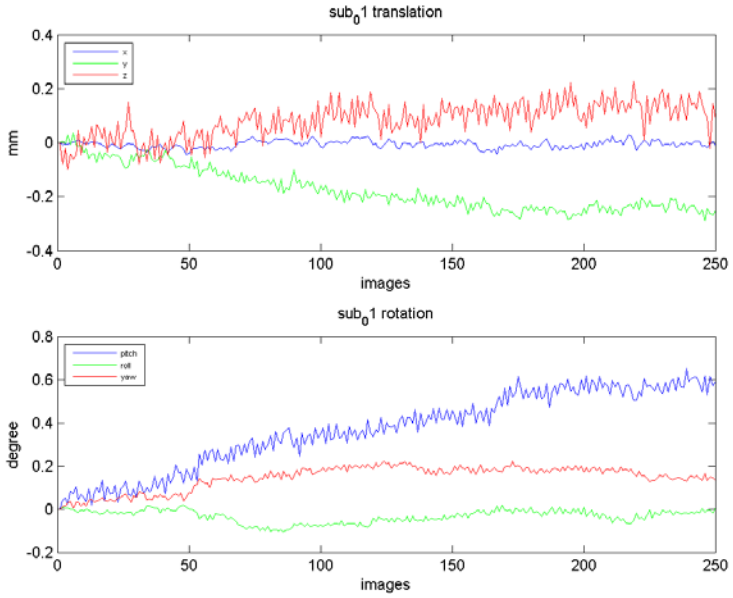


图 4.1.6：头动参数图像。

B. 重要说明：

1. 本软件均采用常规的预处理参数。用户可点击 Advance 中的 Parameter 菜单，修改设置 Slicetiming（TR、层数、扫描顺序和参考层）和 normalization 参数（体素大小，默认为 3×3×3 mm^3）。若需修改设置其它参数，请用 SPM8 或其他软件进行预处理。
2. 选择 Preprocess 2 预处理数据时，一定要确认 T1 结构像文件顺序与功能像数据顺序保持一致。如果包含多个 run 或者 session，每个 run 或者 session 也要包含对应的 T1 结构像。
3. 若预处理计算过程中中断，可以先手动删除报错步骤对应生成的文件夹，然后可从报错的步骤重新进行预处理计算。比如在 Realignment 这一步计算中断，先手动删除 realign 文件夹，然后进行预处理计算。则可从 realignment 这一步重新开始预处理计算。无需再计算之前的 slicetiming 步骤。
4. 若需重新进行预处理计算，须确保输出文件夹内的无结果文件！！！！
5. Slice timing 中默认设定为时间中间层为参考。即 Slice order 设定为 interleaved (bottom -> up): [1:2:nslices 2:2:nslices]。若数据扫描顺序不同，请在 Advance 中 Parameter 中设置 slicetiming 相关参数。
6. 预处理方式详细步骤可参看 SPM8 手册中常规预处理步骤。

4.1.2 Regress & Filter

A. 详细步骤：

1. 至主界面（图 2.2）点击 fMRI，出现 Regress & Filter 按钮 

，点击即可出现 Regress & Filter 主界面（图 4.1.7）。

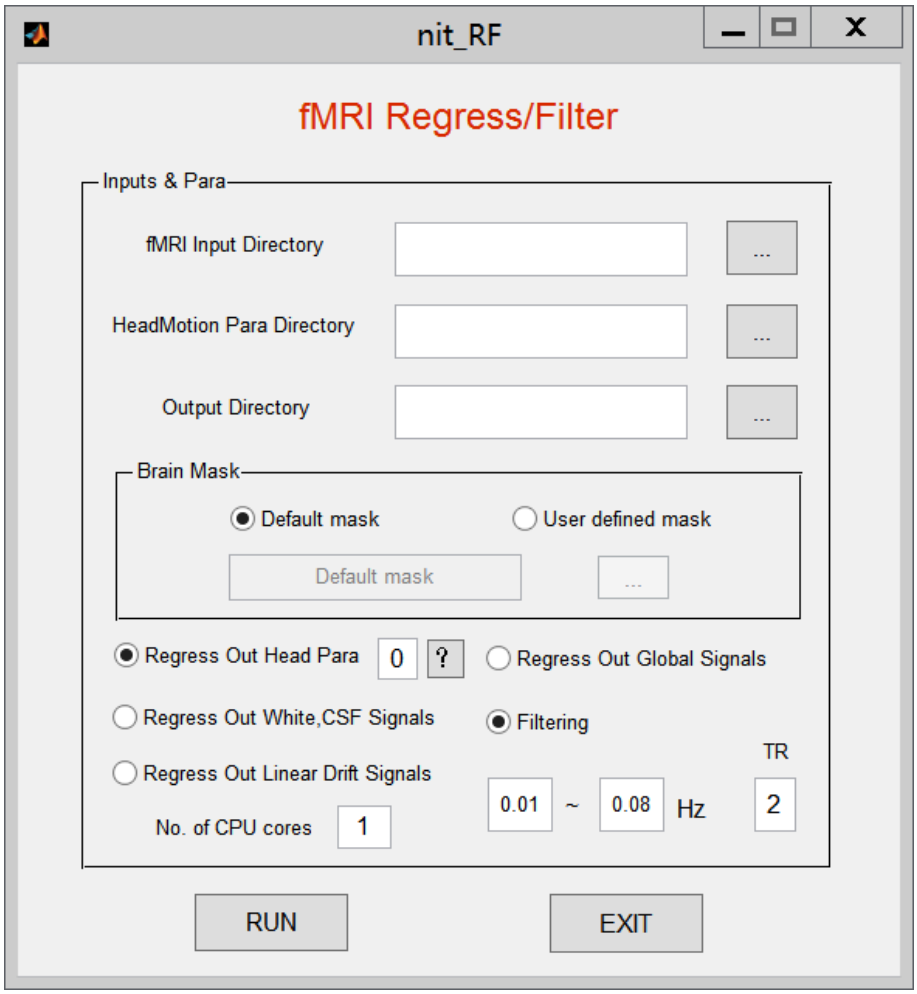


图 4.1.7：Regress & Filter 主界面。

2. 选择相应的文件路径以及参数设定（图 4.1.8）。具体如下：

fMRI Input Directory：选择数据输入路径（案例为*\ fMRI_example_data\wra_data）。支持一个文件夹下多个被试。

HeadMotion Para Directory：选择数据对应的头动参数文件（案例为*\ fMRI_example_data\headmotion）。支持一个文件夹下多个被试。

Output Directory：选择结果输出路径（案例为*\Regress_out_results）。

Brain Mask：勾选 User defined mask，然后点击 [...] 选择全脑 mask 文件（案例为*\ fMRI_example_data\brainmask.img）。

Regress out Head Para：回归掉头动参数信号。

0：SPM 预处理得到的 6 个头动参数 R = [x, y, z, pitch, yaw, roll]。

1：12 个头动参数(Power et al., 2014)，包括 R 及其导数即[R, diff(R)]。

2：24 个头动参数(Friston et al., 1996)，包括 R, R 的平方，R 的延迟及其平方项即[R, R^2, R_{t-1}, R^2_{t-1}]。

3：36 个头动参数(Power et al., 2014)，包括 R，R 的平方，R 的延迟及其平方项即[R, R^2, R_{t-1}, R^2_{t-1}, R_{t-2},

R^2_{t-2}]。

Regress Out White, CSF Signals：回归掉白质与脑脊液信号。

Regress Out Linear Drift Signals：回归掉线性漂移信号。

Regress Out Global Signals：回归掉全脑均值信号。

No. of CPU cores：计算时占用的 CPU 核数。大于 1 时，开启并行计算命令。默认为 1。

Filtering：理想带通滤波。默认设置为 0.01-0.08Hz，TR 为 2s。

用户可以勾选相应需要去除的干扰信号。这里作为例子，我们勾选所有选项，如图 4.1.8 所示。

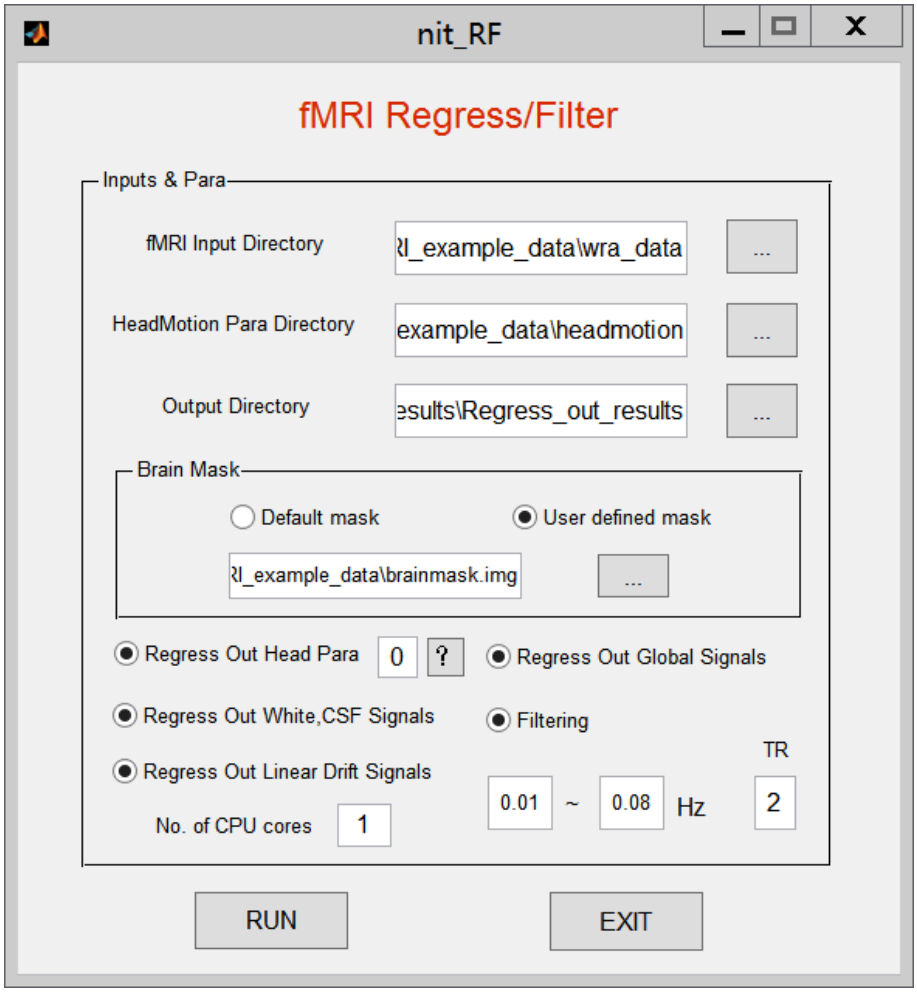


图 4.1.8：Regress & Filter 参数设置。

3. 设置好参数后，点击 RUN 运行。
4. 运行完毕后将在设置的输出路径中生成结果图像（图 4.1.9）。结果文件为*.nii 图像文件。

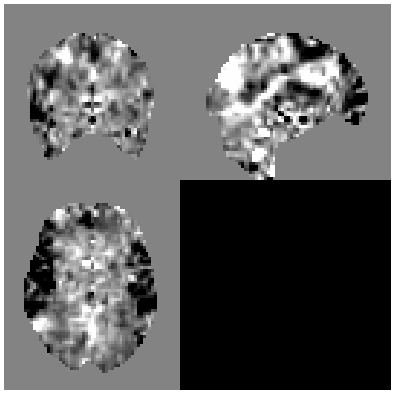


图 4.1.9：去除完干扰信号后的第一个时间点的图像(sub_01)。

B. 重要说明：

1. 头动参数文件由 SPM 中 Alignment 这一步生成。如果是使用本软件进行的预处理，请选择相应的文件夹*\ realignParameters。同时请一定要确认头动参数文件顺序与数据顺序保持一致。
2. 白质、脑脊液以及线性漂移信号取自固定的白质、脑脊液以及线性漂移 ROI。其 MNI 坐标分别为：White matter ROIs：[-21,-9,36]，[21,-6,36]；CSF ROIs: [-6,0,21]，[6,0,21]；Linear drift: [66,-99,-36]，[-72,-99,-36]，[66,63,66]，[9,69,72]，[-69,60,81]。Mask 文件现有图像大小为 53×63×46 以及 61×73×61 两种版本（体素大小为 3×3×3 mm^3）。当图像大小与上述 mask 不一致时，采用 ROI 的 MNI 坐标提取信号。
3. 全脑 mask 现有图像大小为 53×63×46 以及 61×73×61 两种版本（体素大小为 3×3×3 mm^3）。当图像大小与上述 mask 不一致时，用户必须选择自定义 mask。
4. 支持每个被试有不同的时间点数（number of time points）。
5. 最后会生成结果的参数设置文件(RegressFilter_Para.mat)和计算日志文件（RegressOut_Filter_log.txt）。

4.1.3 FCD

A. 详细步骤：

1. 至主界面（图 2.2）点击 fMRI，出现 FCD 按钮 

，点击即可出现 FCD 主界面（图 4.1.10）。

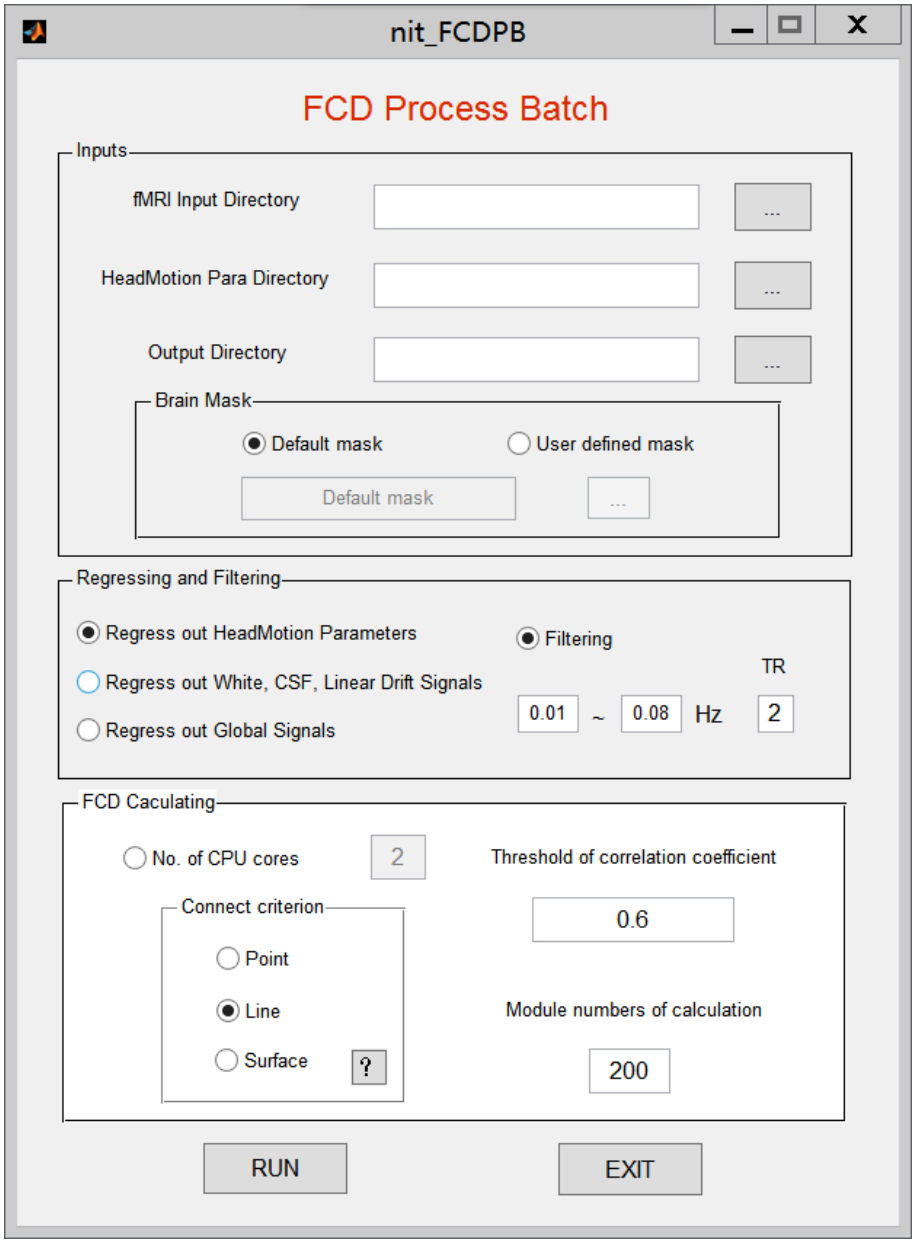


图 4.1.10：FCD 主界面。

2. 选择相应的文件路径以及参数设定（图 4.1.11）。具体如下：

fMRI Input Directory：选择数据输入路径（案例为*\ fMRI_example_data\wra_data）。支持一个文件夹下多个被试。

HeadMotion Para Directory：选择数据对应的头动参数文件（案例为*\fMRI_example_data\headmotion）。支持一个文件夹下多个被试。

Output Directory：选择结果输出路径（案例为*\FCD_results）。

Brain Mask：勾选 User defined mask，然后点击 [...] 选择全脑 mask 文件（案例为*\ fMRI_example_data\brainmask.img）。

Regress out HeadMotion Parameters: 回归掉 6 个头动参数。

Regress out White, CSF, Linear Drift Signals：回归掉白质、脑脊液和线性漂移信号。

Regress out Global Signals：回归掉全脑均值信号。

Filtering：理想带通滤波。默认设置为 0.01-0.08Hz，TR 为 2s。

Connect criterion：体素连接的定义准则。Point 表示取局部以点、线、面相邻，Line 表示取以线、面相邻，Surface 表示取局部以面相邻。默认选择以线、面相邻的 Line 选项（SPM 的准则）。

No. of CPU cores：用作并行计算的电脑处理器核数。例如测试电脑为四核计算机，故设置为 4。

Threshold of correlation coefficient：相关系数阈值，默认设置为 0.6。

Calculate module number：计算模块数，默认设置为 200。

在案例数据中，勾选’Regress out HeadMotion Parameter’和’Regress out White CSF Linear Drift Signals’选项。勾选滤波选项 Filtering，TR 设置为 2 秒，理想带通滤波设置为 0.01-0.08Hz。

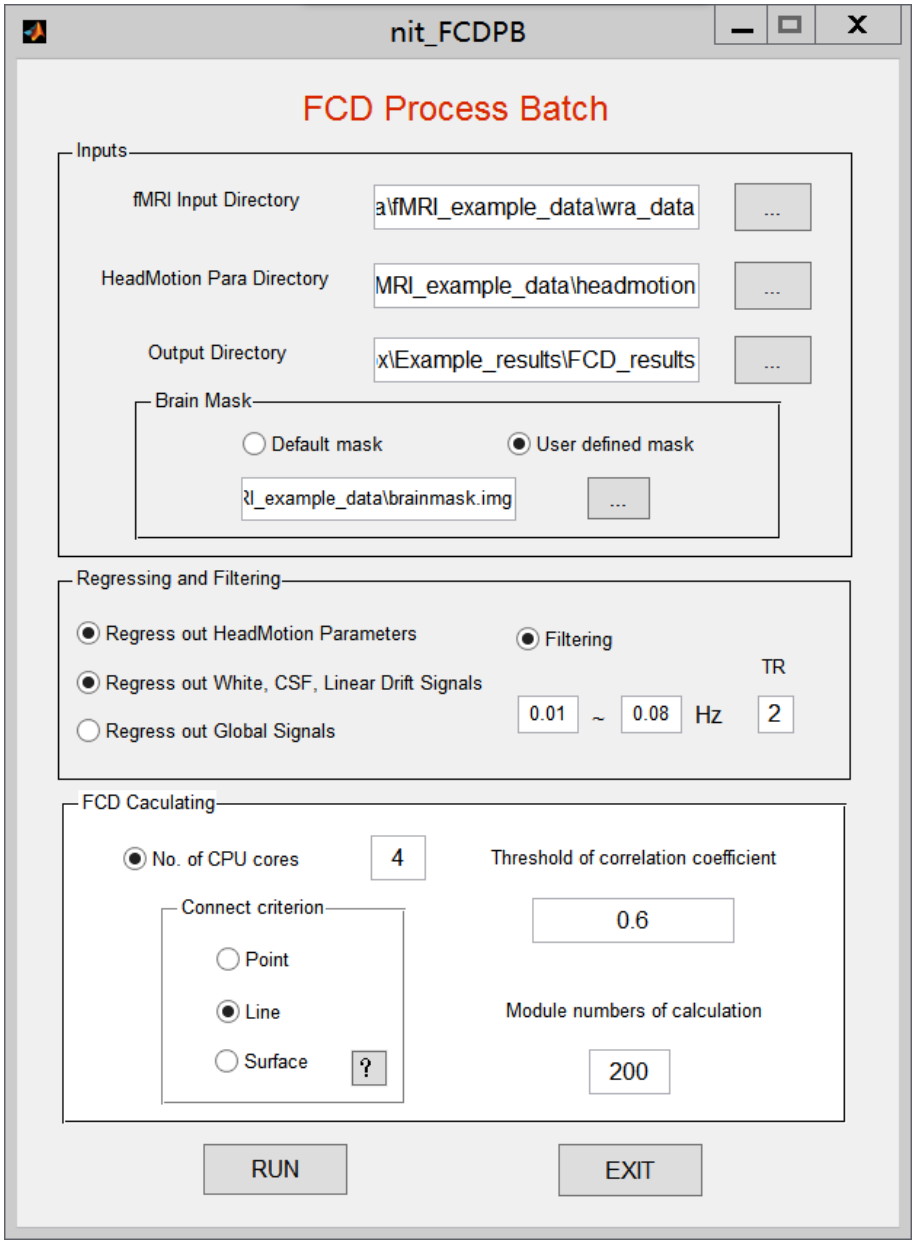


图 4.1.11：FCD 计算的相应参数设置。

3. 设置好参数后，点击 RUN 运行。
4. 运行完毕后将在设置的输出路径中生成结果图像（图 4.1.12）。结果文件为*.nii 图像文件：

   FCD_log.txt：　日志文件。
   FCD_Para.mat：　参数设置文件。
   globalFCD：　全局的功能连接密度图。
   localFCD：　局部的功能连接密度图。
   longRangeFCD：长程的功能连接密度图。此为全局功能连接密度减去局部的功能连接密度。

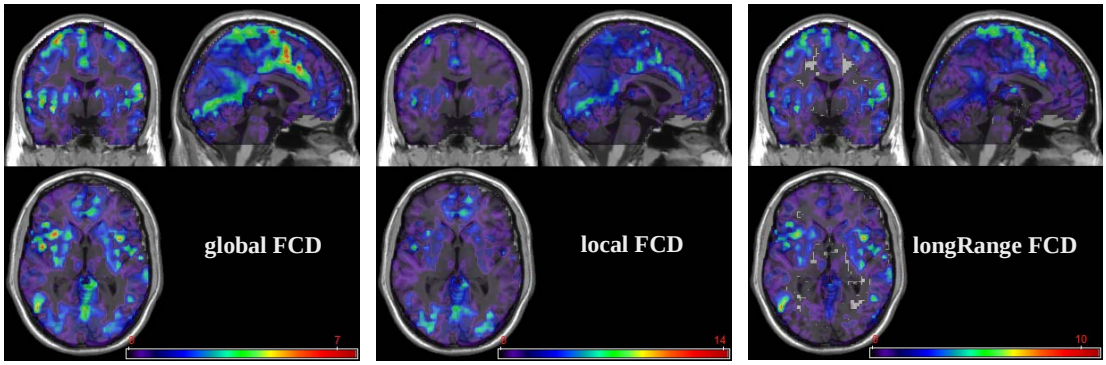


图 4.1.12：案例的功能连接密度结果（sub_01）。从左至右为 global FCD、local FCD 和 longRange FCD 结果

B. 重要说明：

1. 功能连接密度的计算需要设定相关系数阈值。我们按照文献默认设为 0.6。如果需要计算一系列相关系数阈值下的结果，请在 FCD calculate 窗口（图 4.1.11）中将 correlation coefficient 设置为阈值向量（例如[0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9]）。
2. CPU 核数（CPU core numbers）用于设置并行计算参数。请按照计算机处理器核数填写（即≤计算机物理核数）。有利于提高计算效率。
3. 计算模块数（calculate module number）默认设置为 200。一般情况不用修改。
4. 白质、脑脊液以及线性漂移信号取自固定的白质、脑脊液以及线性漂移 ROIs。其 MNI 坐标分别为：White matter ROIs：[-21,-9,36]，[21,-6,36]；CSF ROIs: [-6,0,21]，[6,0,21]；Linear drift: [66,-99,-36]，[-72,-99,-36]，[66,63,66]，[9,69,72]，[-69,60,81]。Mask 文件现有图像大小为 53×63×46 以及 61×73×61 两种版本（体素大小为 3×3×3 mm^3）。当图像大小与上述 mask 不一致时，采用 ROI 的 MNI 坐标提取信号。
5. 全脑 mask 现有图像大小为 53×63×46 以及 61×73×61 两种版本（体素大小为 3×3×3 mm^3）。当图像大小与上述 mask 不一致时，用户必须选择自定义 mask。
6. 支持每个被试有不同的时间点数（number of time points）。
7. 勾选去除头动参数时，一定要确认头动参数文件顺序与数据顺序保持一致。
8. 最后会生成结果的参数设置文件(FCD_Para.mat)和计算日志文件（FCD_log.txt）。

4.1.4 FOCA

A. 详细步骤：

1. 至主界面（图 2.2）点击 fMRI，出现 FOCA 按钮 

，点击即可出现 FOCA 主界面（图 4.1.13）。
2. 选择相应的文件路径。具体如下：

   fMRI Input Directory：选择数据输入路径（案例为*\ fMRI_example_data\wra_data）。支持一个文件夹下多个被试。

   HeadMotion Para Directory：选择数据对应的头动参数文件（案例为*\fMRI_example_data\headmotion）。支持一个文件夹下多个被试。

   Output Directory：选择结果输出路径（案例为*\FOCA_results）。

   Brain Mask：勾选 User defined mask，然后点击 

选择全脑 mask 文件（案例为*\fMRI_example_data\brainmask.img）。

   Regress Out 6 HeadMotion Parameters：回归掉 6 个头动参数。

   Regress Out White, CSF, Linear Drift Signals：回归掉白质、脑脊液和线性漂移信号。

   TR (sec)：TR 时间。单位为秒。

   No. of CPU cores：计算占用的 CPU 核数。大于 1 时，开启并行计算命令。默认为 1。

   Connect criterion：体素连接的定义准则。Point 表示取局部以点、线、面相邻（局部 27 体素），Line 表示取以线、面相邻（局部 19 体素），Surface 表示取局部以面相邻（局部 7 体素）。默认选择以点、线、面相邻的 Point 选项。

在案例数据中，勾选’Regress Out 6 HeadMotion Parameters’和’Regress Out White CSF Linear Drift Signals’选项。在 connect criterion 中勾选 Point 选项。TR 设置为 2（案例 TR 为 2 s）。

3. 设置好参数后，点击 

运行。

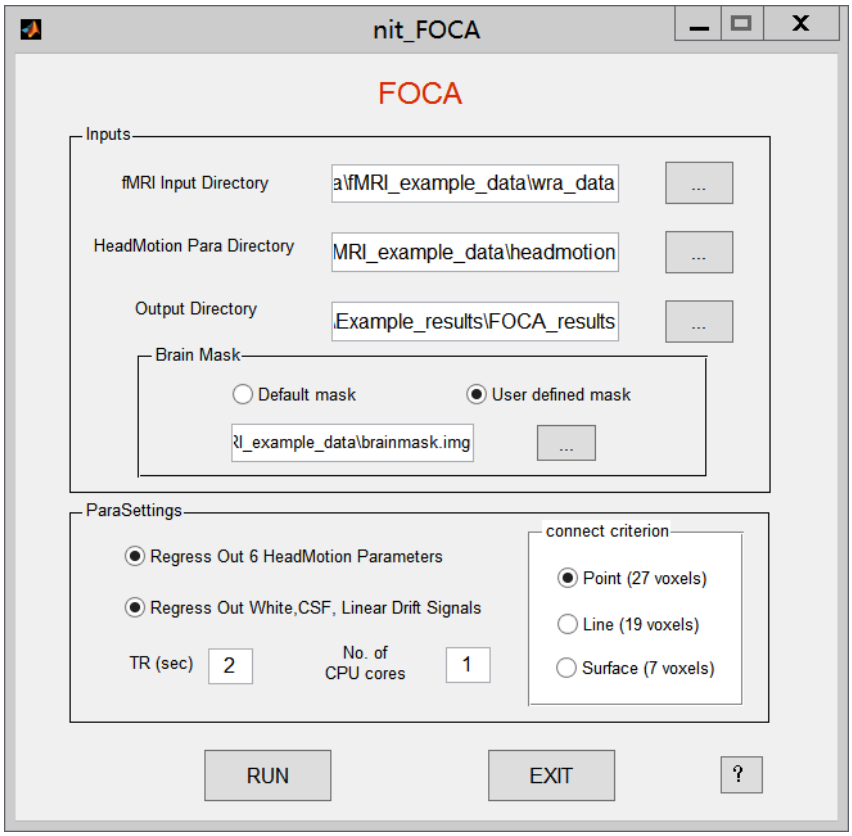


图 4.1.13：FOCA 主界面及参数设置。

4. 运行完毕后将在设置的输出路径中生成结果图像（图 4.1.14）。

   FOCA_log.txt：　　日志文件。

   FOCA_Para.mat：　参数设置文件。

   FOCA_*.nii：　　计算得到的 FOCA 值图像。

   mFOCA_*.nii：　除以全脑平均 FOCA 值的标准化后的 $FOCA_{norm}$ 值图像。

   mFOCA-1_*.nii：　标准化 $FOCA_{norm}$ 值减去 1 后的图像。

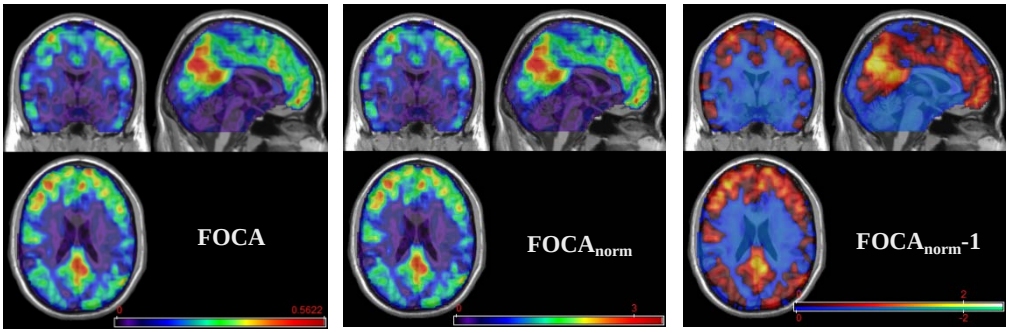


图 4.1.14：案例数据中 sub_01 的 FOCA 计算结果。从左至右为，FOCA 值图、标准化 $FOCA_{norm}$ 值图和标准化 $FOCA_{norm}$-1 图。

B. 重要说明：

1. 计算 FOCA 的数据不需要预先平滑或者滤波。
2. 建议去除诸如头动、白质、脑脊液、线性漂移等干扰信号。因为全脑均值信号对 FOCA 指标影响较小，所以可以不用回归全脑均值信号。勾选去

除头动参数时，一定要确认头动参数文件顺序与数据顺序保持一致。

3. 白质、脑脊液以及线性漂移信号取至固定的白质、脑脊液以及线性漂移ROI。其 MNI 坐标分别为：White matter ROIs：[-21,-9,36]，[21,-6,36]；CSF ROIs: [-6,0,21]，[6,0,21]；Linear drift: [66,-99,-36]，[-72,-99,-36]，[66,63,66]，[9,69,72]，[-69,60,81]。Mask 文件现有图像大小为 53×63×46 以及 61×73×61 两种版本（体素大小为 3×3×3 mm^3）。当图像大小与上述 mask 不一致时，采用 ROI 的 MNI 坐标提取信号。
4. 全脑 mask 现有图像大小为 53×63×46 以及 61×73×61 两种版本（体素大小均为 3×3×3 mm^3）。当图像大小与上述 mask 不一致时，用户必须选择自定义 mask。
5. 一般用 $FOCA_{norm}$ 或者 $FOCA_{norm}$-1 图像做统计检验。例如：单样本 T 检验用 $FOCA_{norm}$-1 图像，双样本 T 检验用 $FOCA_{norm}$ 或者 $FOCA_{norm}$-1 都可以。或者对 FOCA map 先作 z-shift，然后统计 z-score。统计前需要对图像做平滑。建议高斯平滑核为体素大小的 2-3 倍（如若体素大小为 3×3×3 mm^3，则平滑核设置为 6 mm 或者 8 mm）。
6. 连接准则（connect criterion）为局部体素的定义准则。Point 表示取局部以点、线、面相邻的 27 个体素，Line 表示取局部以线、面相邻的 19 个体素，Surface 表示取局部以面相邻的 7 个体素。建议选择表示 27 个体素的 Point 选项。
7. 空间相关计算中相邻时间默认为前后一个 TR 时间。
8. 支持每个被试有不同的时间点数（number of time points）。
9. 最后会生成结果的参数设置文件(FOCA_Para.mat)和计算日志文件（FOCA_log.txt）。

4.2 EEG 分析

EEG 分析部分主要基于 EEGLAB 软件(eeglab12_0_2_6b)开发，实现对无伪迹 EEG 数据的特征提取，为 EEG-informed fMRI analysis 做准备。暂不支持伪迹去除等功能。至 nit 主界面，点击 EEG 按钮，即可出现 EEG 功能键。点击该功能键，即可出现 NIT EEG Toolbox v1.0 主界面(图 4.2.1)。

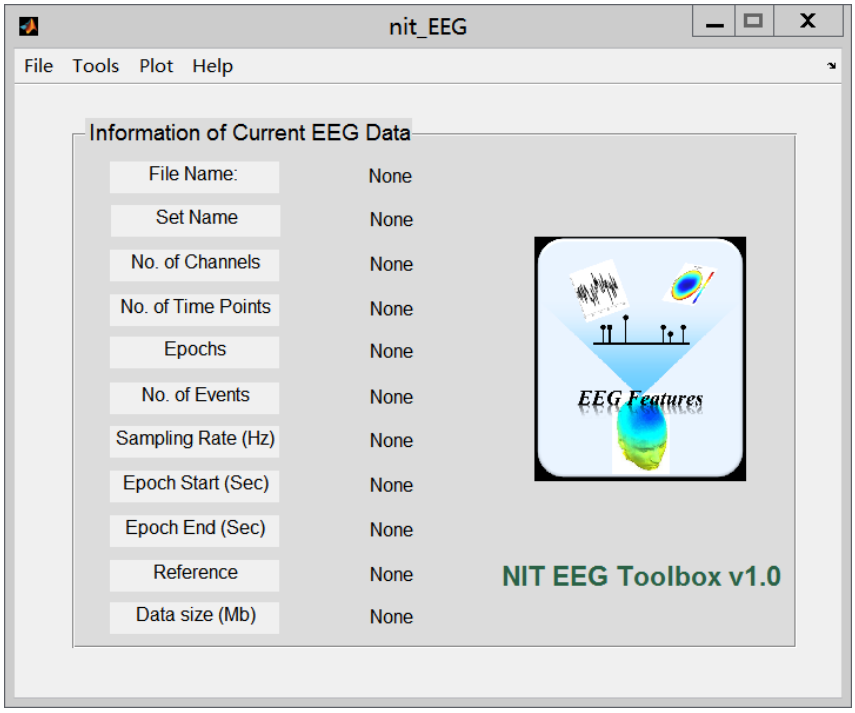


图 4.2.1：NIT EEG Toolbox v1.0 主界面。

4.2.1 EEG 数据的读取

本软件主要基于 EEGLAB 函数实现对多种 EEG 数据进行读取与存储。具体操作以及注意事项如下：

- Import a ASCII/Float File or Matlab array

选择 File->Import Data->Load ASCII/Float File or Matlab Array (对应函数为 pop_importdata)。然后在弹出的对话框中点击 Browse 选择数据文件，设置采样率（如图 4.2.2 所示）。其他参数会自动调整。数据导入成功后会在 EEG 主界面显示主要的 EEG 数据信息（图 4.2.3）。

导入 Matlab 变量(.mat) 文件时，请确认数据中只包含一个 Matlab 变量。导入 32 位二进制浮点数据文件时（32-bit binary float-format data file）有两种选择：‘float le’与‘float be’。具体可根据操作系统进行尝试。

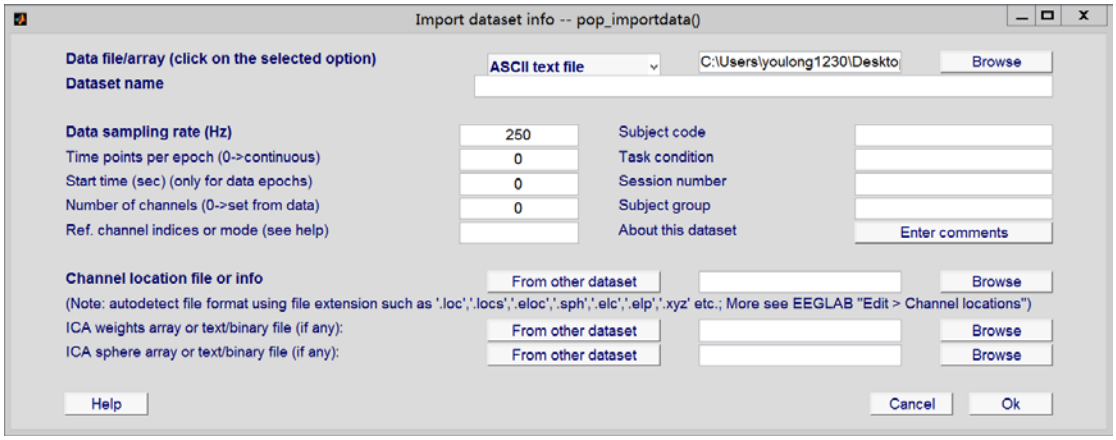


图 4.2.2：ASCII/Float File 或者 Matlab 变量数据导入对话框。

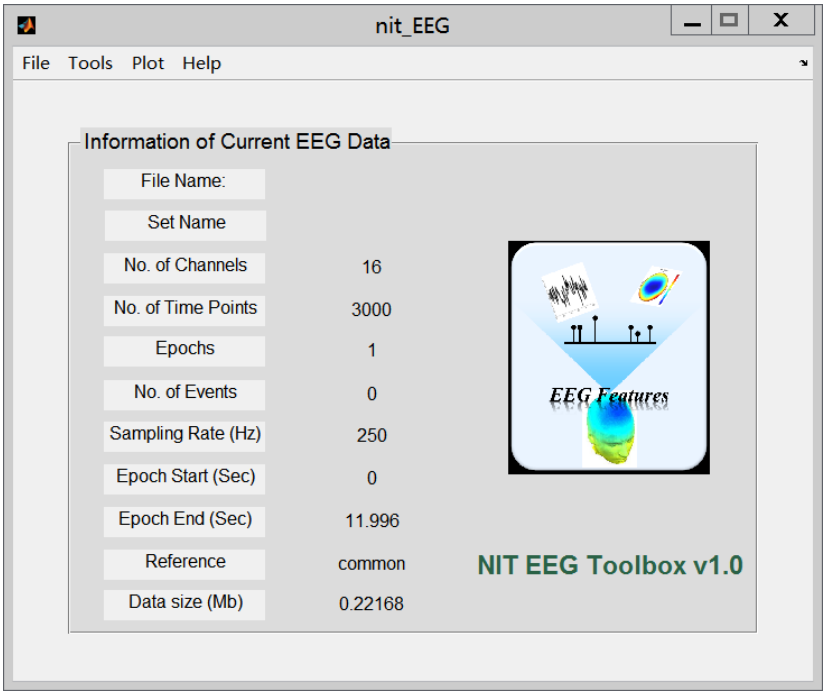


图 4.2.3：导入数据会在 nit_EEG 主界面显示数据基本信息。其主要包括：文件名、集合名、电极数目、时间点数、数据段、事件数目、采样率、起止时间、参考以及数据大小等。

- Load EEGLAB .set File

选择 File->Import Data->Load EEGLAB .set File (对应函数为 pop_loadset)。然后在弹出的对话框选择相应的.set 格式的 EEG 数据即可。这里支持的是 EEGLAB 存取用的 EEG 数据格式（.set）。

- Load Curry 6/7 .dat File

选择 File->Import Data->Load Curry 6/7 .dat File (对应函数为 pop_loadcurry)。然后在弹出的对话框选择相应的.dap 或者.rs3 格式的 EEG 数据。

这里支持的是对 Curry6/7 中的.dat 文件进行读取。Curry6/7 为 NeuroScan 公司的 EEG 同步采集和分析软件。对于伪迹去除之后的 EEG 数据，建议不要把 MRI 触发标签一同存出(MRI slice triggers)。这会导致 EEG 数据显示卡顿，干扰标记操作（MRI slice triggers 过于密集）。

- Load NeuroScan .cnt File

选择 File->Import Data->Load NeuroScan .cnt File (对应函数为 pop_loadcnt)。然后在弹出的对话框选择相应的.cnt 格式的 EEG 数据。点击打开后会弹出如下对话框（图 4.2.4）。根据数据设置好相应参数，点击 OK 即可（可直接点击 OK 键导入数据）。这里支持的是 NeuroScan 公司.cnt 格式的连续脑电文件。

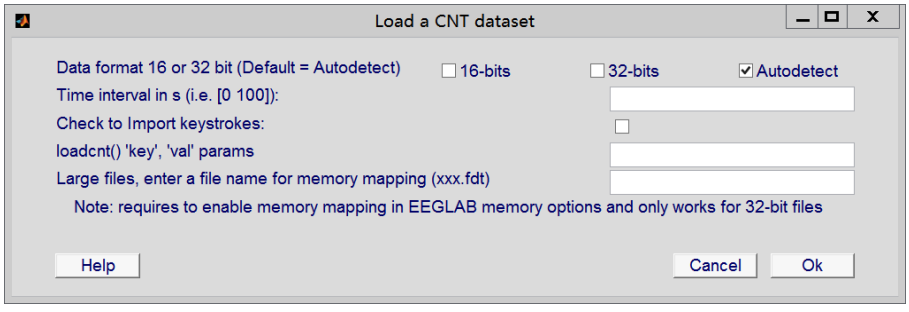


图 4.2.4：读取 CNT 文件对话框。

- Load NeuroScan .eeg File

选择 File->Import Data->Load NeuroScan .eeg File (对应函数为 pop_loadeeg)。然后在弹出的对话框选择相应的.eeg 格式的 EEG 数据。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.5）。根据数据设置好相应参数，点击 OK 即可（可直接点击 OK 键导入数据）。

这里支持的是 NeuroScan 的.eeg 格式数据文件。由于.eeg 通常为 epoched 数据（数据维度为 channels × timepoints × trials），目前仅支持对 epoched 数据进行 ICA 分析。

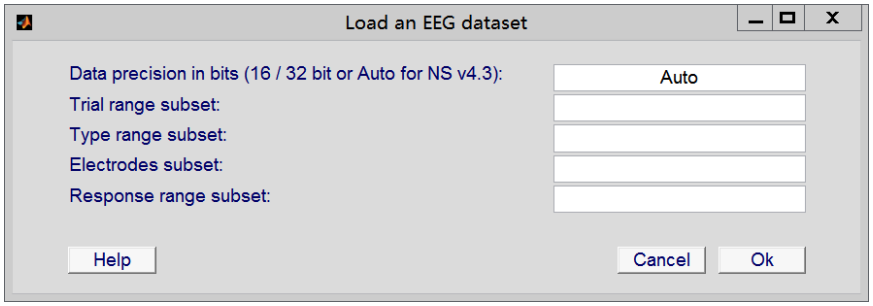


图 4.2.5：读取 EEG 对话框。

- Load BIOSIG edf/edf+/gdf/bdf File

选择 File->Import Data->Load BIOSIG edf/edf+/gdf/bdf File (对应函数为 pop_biosig)。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.6）。根据数据设置好相应参数，点击 OK 即可。

这里利用 BIOSIG 工具包实现对 16-bit European standard "EDF" (European Data Format)、24-bit BDF (Biosemi Data Format)、BCI2000 的 gdf 等文件的读取。

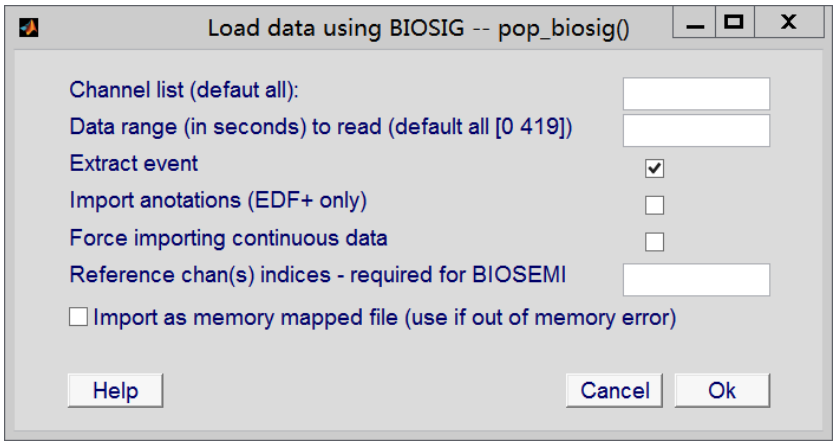


图 4.2.6：读取 BIOSIG edf/edf+/gdf/bdf File 对话框。

- Load Biosemi .bdf/.edf File

选择 File->Import Data-> Load Biosemi .bdf/.edf File (对应函数为 pop_readbdf)。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.7）。根据数据设置好相应参数，点击 OK 即可。

这里利用 Biosemi 函数实现对 16-bit European standard "EDF" (European Data Format)和 24-bit BDF (Biosemi Data Format)文件的读取。

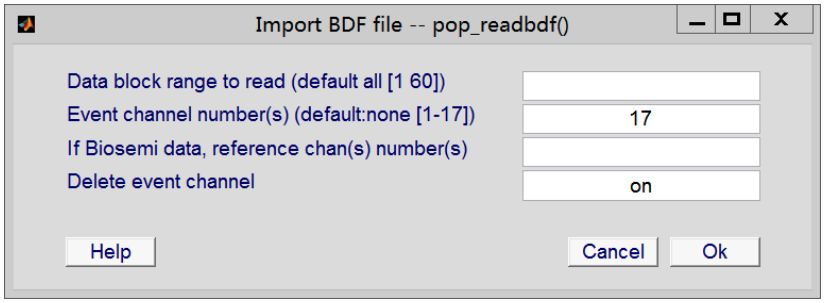


图 4.2.7：读取 BDF File 对话框。

- Load BCI2000 ASCII File

选择 File->Import Data->Load BCI2000 ASCII File (对应函数为 pop_loadbci)。然后在弹出的对话框选择 EEG 数据。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.8）。填入采样率（默认采样率为 256Hz）。

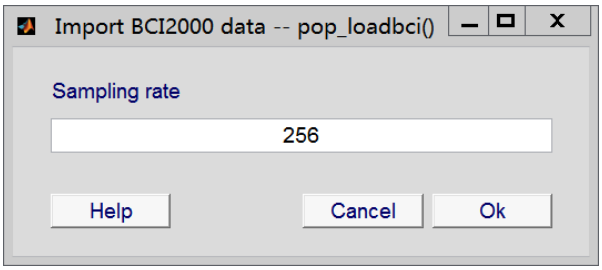


图 4.2.8：读取 BCI2000 ASCII File 对话框。

- Load Brain Vis. Rec. .vhdr File

选择 File->Import Data->Load Brain Vis. Rec. .vhdr File (对应函数为 pop_loadbv)。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.9）。根据数据设置好相应参数，点击 OK 即可（默认不填）。这里实现的是 Brain Vision Analyzer 数据的读取（.data, .vhdr, .vmrk）。

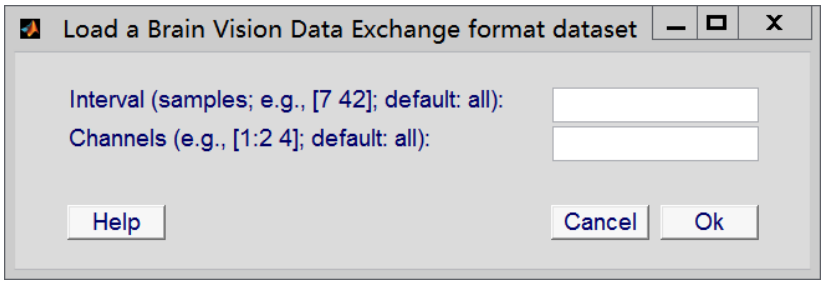


图 4.2.9：读取 Brain Vision File 对话框。

4.2.2 数据的存出

选择 File->Save Current EEG Data As。将数据存出。这里采用 EEGLAB 存取用的 EEG 数据格式（.set）。

4.2.3 参考转换

选择 Tools->Re-reference。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.10）。根据数据设置好相应参数，点击 OK 即可。注意剔除非 EEG 电极（Exclude channel indices）。更改后，在 nit_EEG 主界面 Reference 项会显示更改后的参考电极。

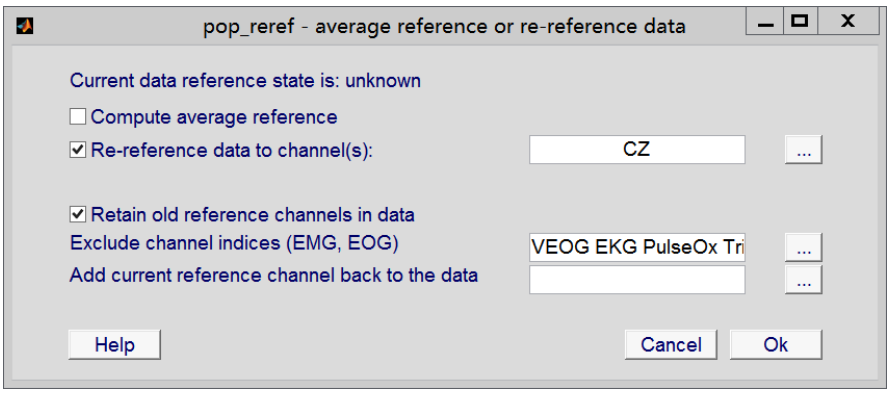


图 4.2.10：更改参考电极对话框。

4.2.4 滤波

选择 Tools->Filtering。点击打开后会随后弹出如下对话框（图 4.2.11）。具体参数选项说明如下。

Lower edge of the frequency pass band (Hz)：高通滤波截止频率。

Higher edge of the frequency pass band (Hz)：低通滤波截止频率。

FIR Filter order (default is automatic)：FIR 滤波器阶数。默认为 3*fix(采样率/高通截止频率)。

Notch filter the data instead of pass band：是否采用陷波滤波器？通常用于去除 50Hz（中国大陆）左右的工频干扰。

Use (shaper) FFT linear filter instead of FIR filtering：是否使用 FFT 线性滤波器以代替 FIR 滤波器。若 Matlab 没有安装信号处理工具(Signal Processing Toolbox)，可使用此选项进行滤波操作。

Use causal filter：因果滤波器。常用于因果分析。

Plot the filter frequency response：画出滤波器频率响应图。

Use fir1 (check, recommended) or firls (uncheck, legacy)：滤波器设计方法。具体参见 Matlab 函数 fir1 与 firls。

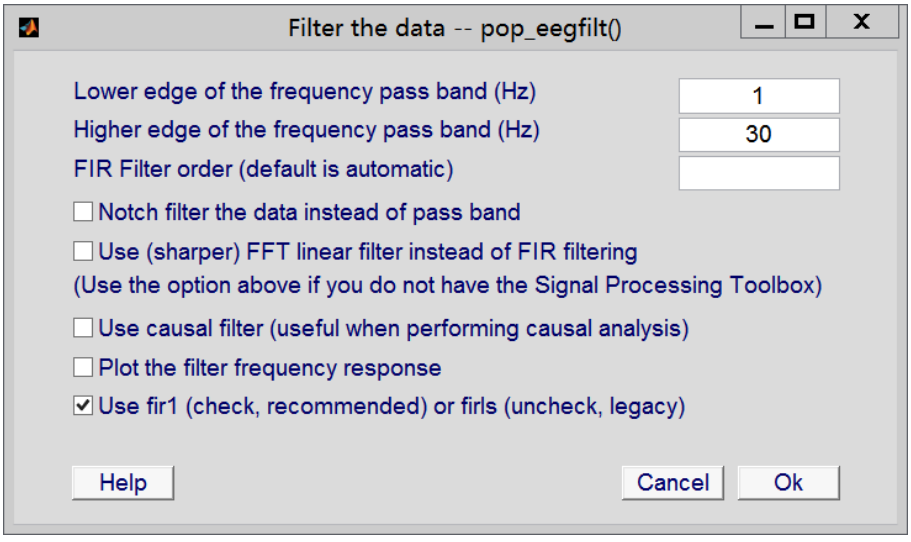


图 4.2.11：滤波参数设置界面。

如果同时选择高通与低通截止频率，滤波可能不正确。为避免此类问题，可以分为两步进行滤波，即先进行低通滤波，再进行高通滤波。
点击 OK 键滤波后，将会覆盖 workspace 中的 EEG 数据。若需改变参数重新滤波，须再次导入 EEG 数据。

4.2.5 ICA 分析

导入数据后，选择 Tools->Run ICA。随后会弹出 ICA 主界面。默认 ICA 算法为 temporal informed-ICA。具体参数设置（图 4.2.12）及说明如下：

Select Channels：选择脑电电极。案例中我们选择 62 导脑电电极。选择的脑电电极会在按钮上方列出。

Select Events：选择事件类型。案例中我们选择心电事件（标签 255）。选择后事件个数会在上方显示。

Epoch Time Range [min max] (msec)：设置数据段参数，即事件前 xx 毫秒，事件后 xx 毫秒。默认为事件前 200 毫秒，事件后 800 毫秒。事件前时间需≤0，事件后时间＞0。

EEG Sampling Rate：脑电采样率。默认自动填入 EEG 数据中的采样率。如果 EEG 中没有采样率，请用户自行填入即可。

Exclude Event in Bad Block (label 9999)：剔除坏段中的事件。NIT 工具包默认事件 9999 为坏段标记。

No. of ICs：设置 ICA 成分数。默认设置为脑电电极数或者保留的主成分数。对于脑电数据，要获得 N 个稳定的脑电独立时间成分，需要至少 kN^2 个数据时间点数。k 会随电极数增加而增加（通常为 1）。如果数据较短，建议先使用 PCA 方法对数据进行压缩，然后再进行 ICA 分析。

Training blocks (extended-ICA)：基于 N 个训练块估计的扩展 ICA。当 N>0 时，自动估计亚高斯源数（number of sub-Gaussian sources）。当 N=0 时，采用非扩展 ICA（默认设置为 0）。当 N<0 时，将亚高斯源固定为-N。常规 Infomax 算法只能检测超高斯分布（supergaussian distribution）。如果数据中包含较强的线性噪声，则需要利用扩展 ICA 估计亚高斯源（通常设置 N=1）。

No. of PCs to retain：保留的主成分个数（由大到小）。默认不进行 PCA 分解。若需要再 ICA 之前对数据进行 PCA 分解，填入需要保留的主成分数即可。案例数据设置保留的主成分数为 20。

Stop Criterion：迭代停止条件。默认设置为 10^{-6}。

Max Steps：最大迭代步数。默认设置为 512。

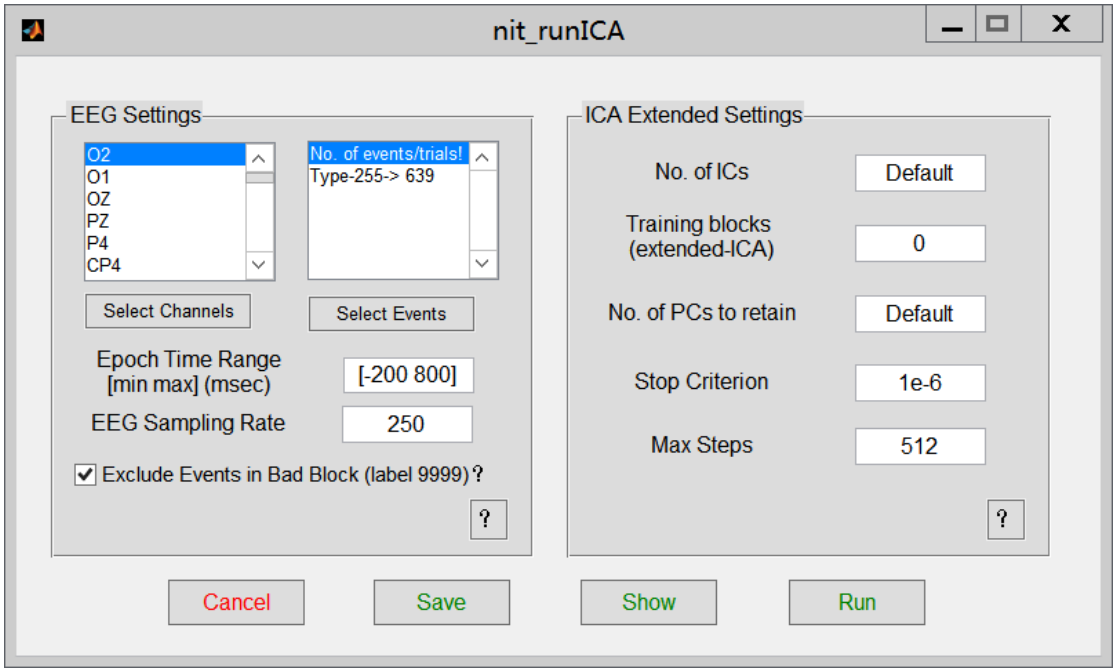


图 4.2.12：ICA 设置界面。

设置好所有参数后，点击 Run 按钮运行（运行时 Run 按钮会变为红色）。运行结束后会在 MATLAB 工作空间生成结果变量（ICAresults）。具体结果说明如下：

Settings.SelectedChanns：选择的电极。

Settings.epoch：数据段范围（epoch time range）。单位毫秒。

Settings.srate：EEG 采样率（Hz）。

Settings.BadBlockFlag：1->剔除坏段中的事件；0->不剔除坏段中的事件。

Settings.ICs：独立成分个数（默认为电极数或者主成分数，显示为‘default’）。

Settings.N：扩展 ICA 的训练块数。

Settings.PCs：保留的主成分数。

Settings.stop：迭代终止条件。

Settings.MaxSteps：最大迭代步数。

Results.latencies：事件在原脑电数据中的时间点位置。对于导入的 epoched 数据，ICA 分析结果无此项。

Results.type：事件类型。对于导入的 epoched 数据，ICA 分析结果其 type 默认为‘default’。

Results.trials：试验次数。

Results.IC_weights：ICA 权重即空间成分（独立成分数 × 脑电电极数）。

Results.IC_timecourses：ICA 时间成分（独立成分数 × 所有 trial 的时间点数）。

运算完毕后可点击‘Show’按钮显示叠加的独立时间成分（图 4.2.13），以及点击 Save 按钮存出 ICAresults。如果数据中包含电极坐标信息时，会画出空间成分的脑电地形图，否则只画出试验（trials）过程和叠加的波形。

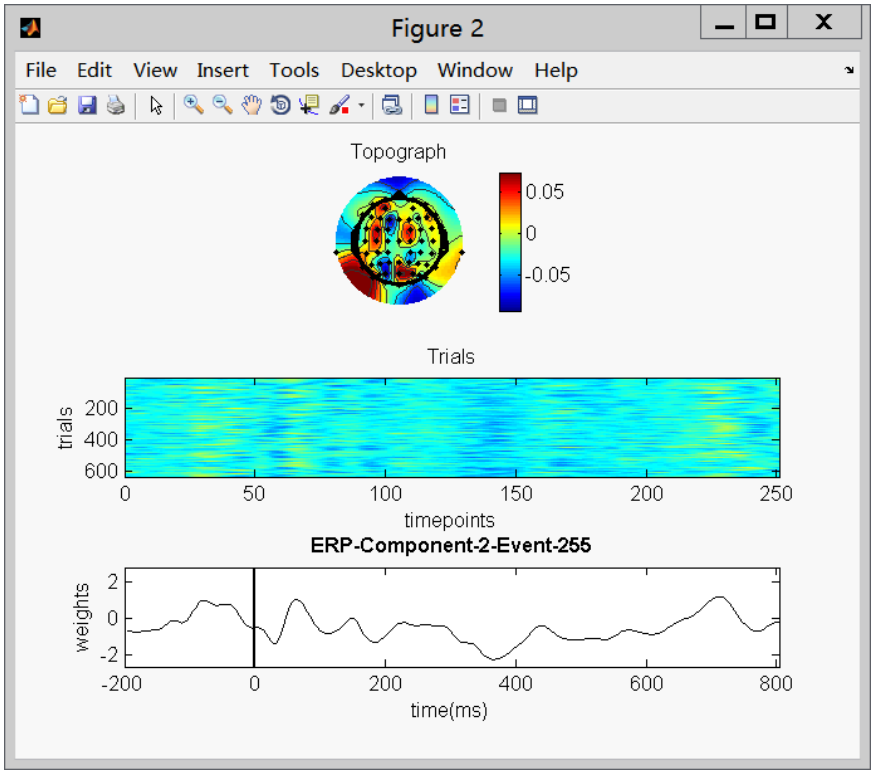


图 4.2.13：心电事件的 ICA 结果。第一行为脑电地形图。第二行为试验时间过程（显示时，每次试验中具体值标准化到区间[0,1]）。第三行为叠加的试验波形。

4.2.6 电极坐标的导入

导入数据后，选择 Tools->Load Channel Locations。随后会弹出对话框(图 4.2.14)。案例同步脑电数据的电极分布为 10-20 系统。因此选择 BESA file，点击‘OK’即可。在最后弹出的对话框，可对电极位置信息进行查看、编辑、显示、存出等操作（图 4.2.15-4.2.16）。确认信息后点击‘OK’即可。

电极坐标的导入主要根据电极名称生成标准扩展版国际 10-20 系统电极分布。如果用户需自行导入电极坐标文件，请点击对话框（图 4.2.15）中的‘Read Locations’按钮进行导入。

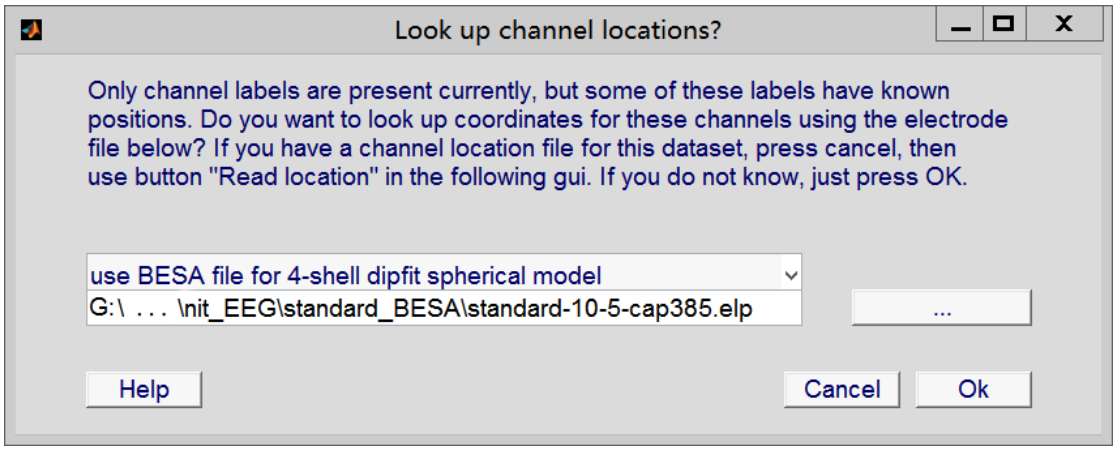


图 4.2.14：电极分布对话框 1。

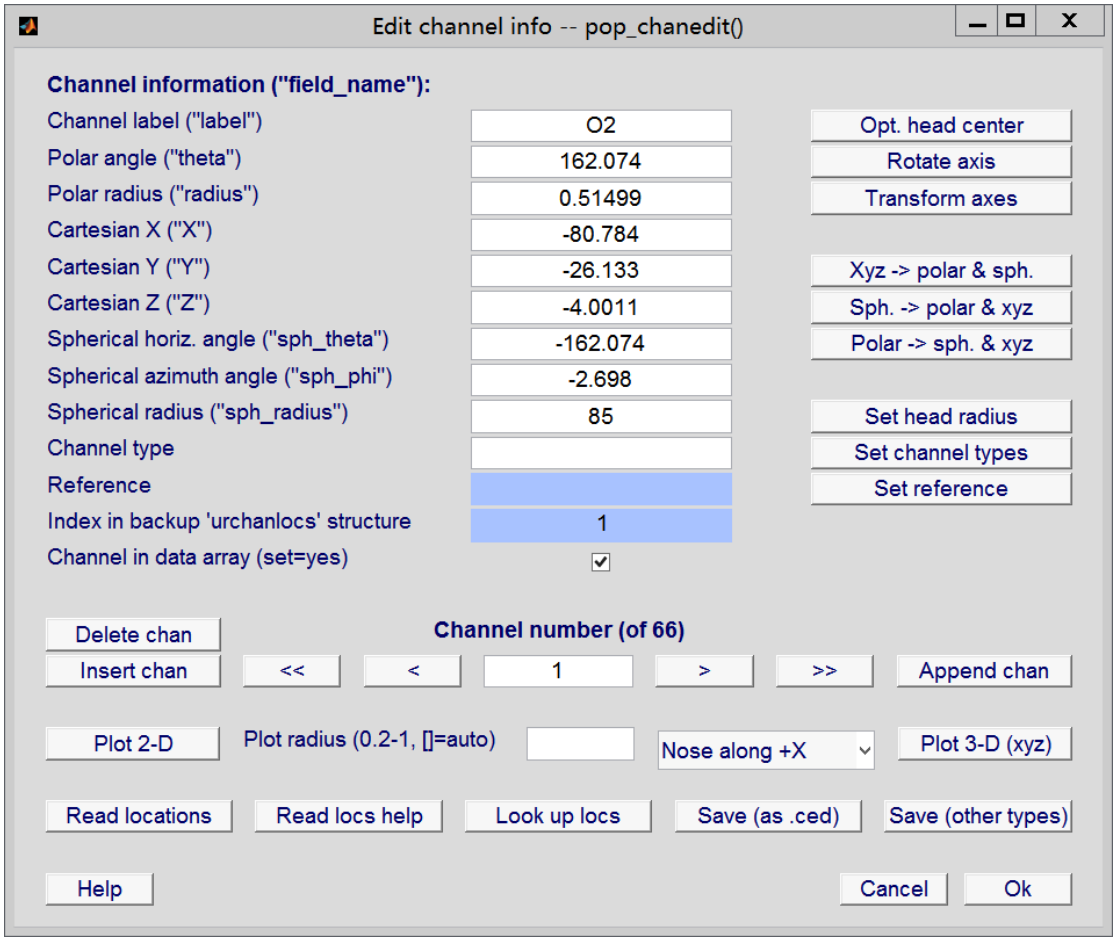


图 4.2.15：电极分布对话框 2。

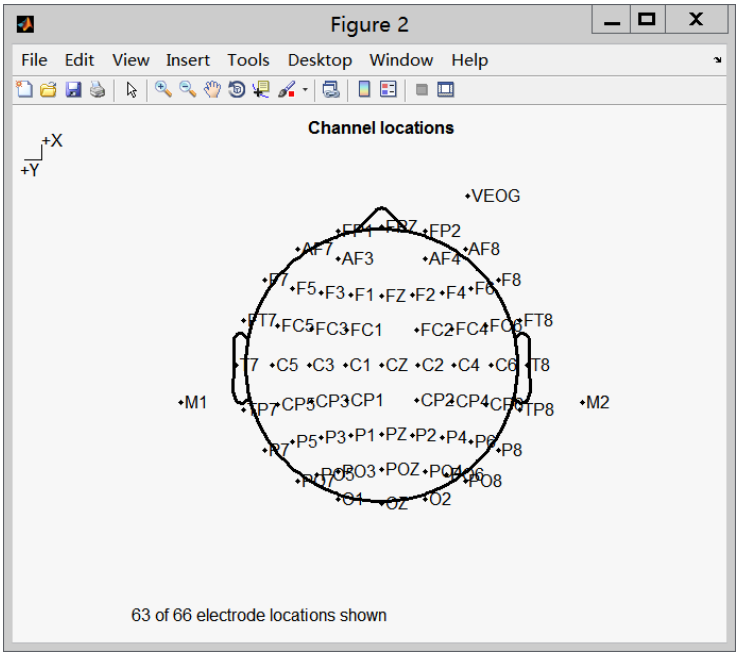


图 4.2.16：案例数据的电极坐标二维分布（NeuroScan Curry7, 62 channels）。

4.2.7 标记癫痫事件

基于本案例数据，导入数据后，我们先将参考转为 Cz 参考（参考的变换参见 4.2.3）。然后选择 Tools->Mark Epileptic Events。随后会弹出对话框如图 4.2.17 所示。我们选择只显示 16 导的脑电数据（待显示电极会在右侧列出），然后点击 OK 键弹出脑电显示界面。在脑电显示界面中，将鼠标箭头置于脑电显示区，点击左键拖动选取标记区域，然后在标记区域（灰色区）点击鼠标右键并在弹出的菜单中选择事件标记类型（图 4.2.18）。鼠标的真实时间点以下方 Time 显示的时间信息为准。若标记一段连续的数据，请在标选出来的灰色区域内点击右键菜单添加；若仅在鼠标对应的时间点添加标签，则需保证无灰色区块，然后直接点击右键菜单添加。对于误标的事件可通过左侧 Delete Event 按钮删除（在列表中先选择待删除的标签）。

标记完成无误后，点击右下方 Save Events 按钮会将事件信息存入到 Matlab 工作空间中的 EEG 变量中。最后一定要选择 File->Save Current EEG Data As 将数据另存为.set 文件。

标记之前在显示模式的界面（图 4.2.17）中可选择脑电显示方式。具体如下：

Original Channels：按照脑电数据默认排列，显示 EEG.data 中所有的导联数据。

16 Channels (NeuroScan Curry7)：基于 NeuroScan 同步采集系统（Curry7）制定的 16 导电极列表（对应文件 NeuroScanCurry7_16Channels.xlsx）。具体电极列表见表 4.2.1。

32 Channels (NeuroScan Curry7)：基于 NeuroScan 同步采集系统（Curry7）制定的 32 导电极列表（对应文件 NeuroScanCurry7_32Channels.xlsx）。具体电极列表见表 4.2.1。

16 Bipolar Channels (NeuroScan Curry7)：基于 NeuroScan 同步采集系统（Curry7）制定的 16 导双极导联列表（对应文件 NeuroScanCurry7_16BipolarChannels.xlsx）。具体电极列表见表 4.2.1。

User Defined Channels：用户自定义列表。用户可以在 txt/xls/xlsx 文件中自定义需要显示的电极列表。具体定义方式如下：若只包含一列，则填入电极名称或者编号，显示顺序为填入的电极顺序。若包含两列，则显示数据为第一列的电极数据减去第二列的电极数据（电极名称或数字）。至多填入两列。

表 4.2.1：电极列表。

No.	16 channels	32 channels	16 Bioplar Channels
1	FP1	FP1	FP1-F3
2	FP2	FP2	F3-C3
3	F3	F3	C3-P3
4	F4	F4	P3-O1
5	C3	C3	O1-P7
6	C4	C4	P7-T7
7	P3	P3	T7-F7
8	P4	P4	F7-FP1

9	O1	O1	FP2-F4
10	O2	O2	F4-C4
11	F7	F7	C4-P4
12	F8	F8	P4-O2
13	T7	T7	O2-P8
14	T8	T8	P8-T8
15	P7	P7	T8-F8
16	P8	P8	F8-FP2
17		AF3	
18		AF4	
19		FC3	
20		FC4	
21		CP3	
22		CP4	
23		PO3	
24		PO4	
25		AF7	
26		AF8	
27		FT7	
28		FT8	
29		TP7	
30		TP8	
31		PO7	
32		PO8	

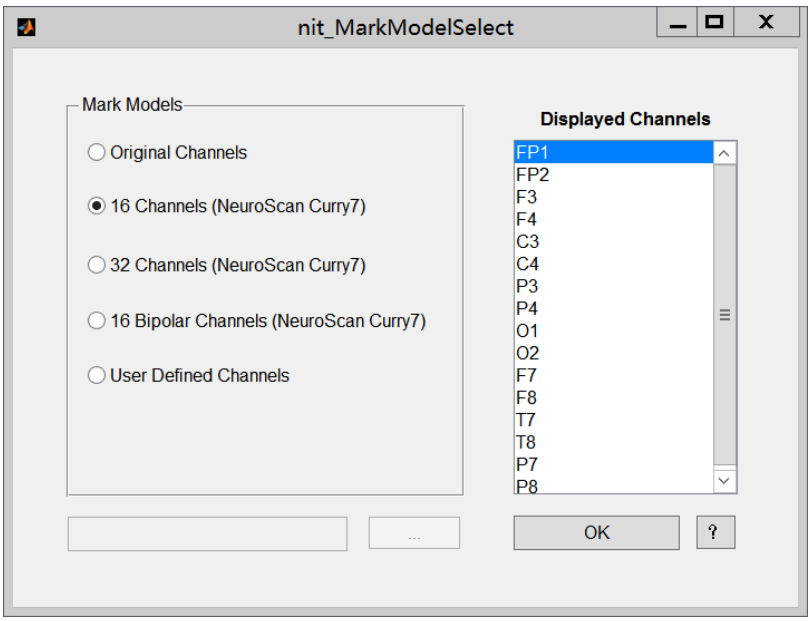


图 4.2.17：脑电显示模式的选择界面。

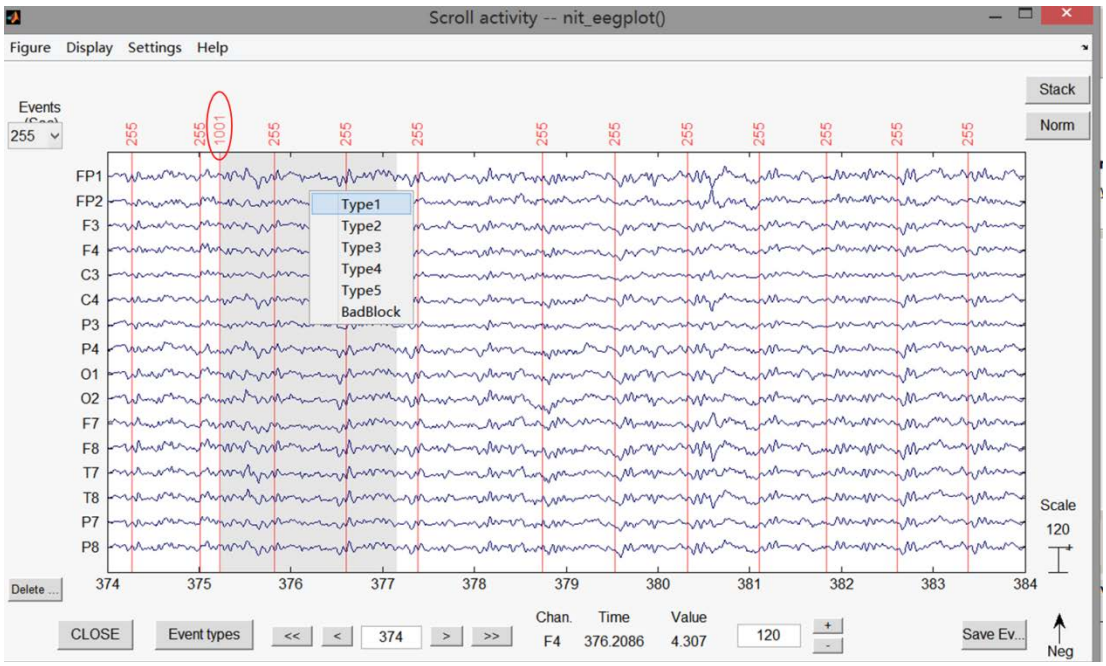


图 4.2.18：脑电显示以及事件的标记。标记成功后会显示标记事件的起始时刻并显示该标签（红圈内）。此外也可以在左侧上方 Events 列表中查看事件列表，并可以使用下方的 Delete Event 按钮删除选中的事件标签（蓝色箭头）。255 为心电事件标签。

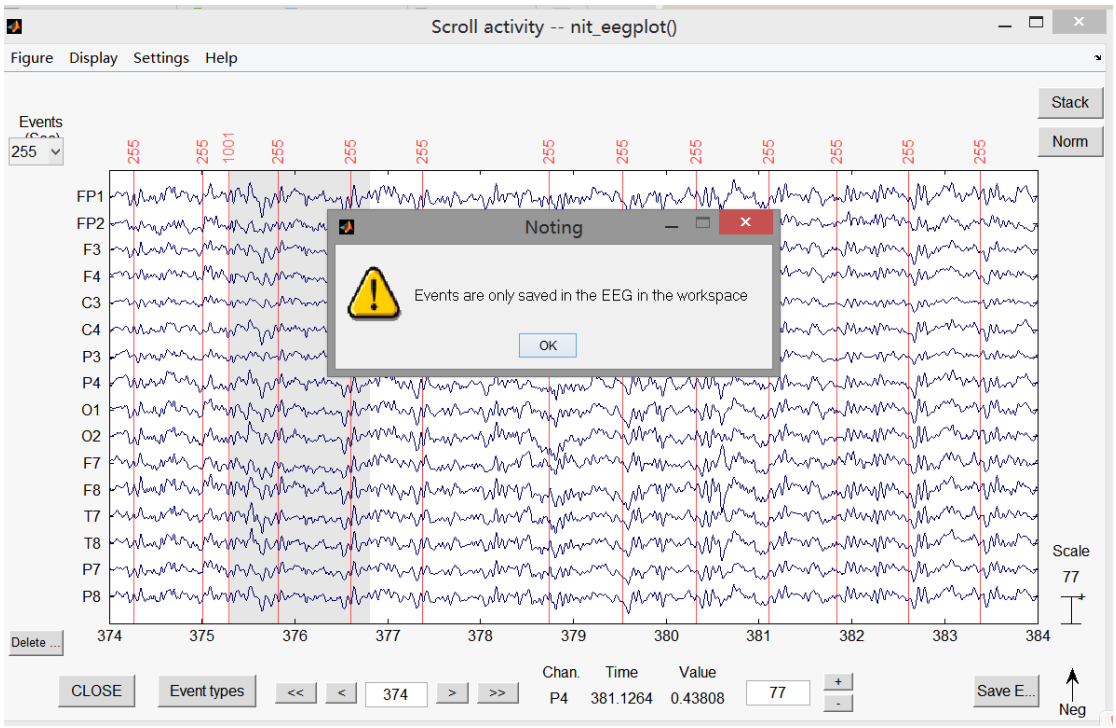


图 4.2.19：存储事件信息。完成标记后，点击右下‘Save Events’按钮，会将事件信息存储至 workspace 中的 EEG 变量中。确认无误后，再将数据另存为.set 文件。

4.2.8 EEG 特征提取

本软件主要实现对事件起始时间（Event onset）、能量谱（Power）(Mantini et al., 2007; Moosmann et al., 2003) 以及事件相关电位幅度值（ERP Amplitude）(Debener et al., 2006) 等脑电特征进行提取，以用于 EEG-informed fMRI analysis。在主界面选择 Tools->Extract EEG Features。随后会弹出对话框如图 4.2.20 所示。

需要注意的是事件起始时间（Event onset）、能量谱（Power）需要预先导入 EEG 数据。事件相关电位幅度值（ERP Amplitude）需要预先导入或者计算 ICA 结果（ICAresults）。

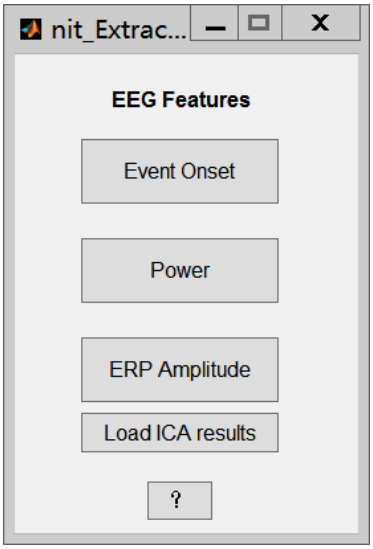


图 4.2.20：脑电特征提取的菜单选项。

- **Event Onset**

点击 Event Onset 按钮即可弹出如图 4.2.21 所示界面。左侧 Event list 会列出所有的事件类型，根据案例数据我们选择标记的‘1001’癫痫放电事件（‘225’为心电标签，‘9999’为坏段标签）。其他参数说明如下（图 4.2.21）：

fMRI Onset (sec)：fMRI 扫描开始时间（单位为秒）。默认设置为 0，该数值需≥0。这里根据案例我们设置真实的扫描起始时间为 29.107 秒。

fMRI Duration (sec)：fMRI 扫描时长（单位为秒）。默认值为 Inf，这里根据案例数据我们设置真实的扫描时长 510 秒。如果该项为空、负值或者为 0，则默认为 Inf。在 fMRI 分析中，通常会删除前 N 个图像以去除扫描 T1 像的影响。因此可能需要修正 fMRI onset 和 fMRI duration 时间，即 fMRI onset 需加上删除图像对应的时间，fMRI duration 需减去删除图像对应的时间。

Match to fMRI timepoints?：将起始时间转为 fMRI 的时间点，单位为 TR。如果选择不匹配为 fMRI 时间点，则输出具体起始时间，单位为秒。

With Event Duration?：是否包含每个事件的持续时间。

Exclude Events in Bad Block?：是否剔除坏段中的事件（坏段标签为‘9999’）。

TR：fMRI 扫描全脑的时间，单位为秒。

Show Info：点击即可显示，在 fMRI 起始与结束时间段内的所有事件类型分别包含的事件个数。

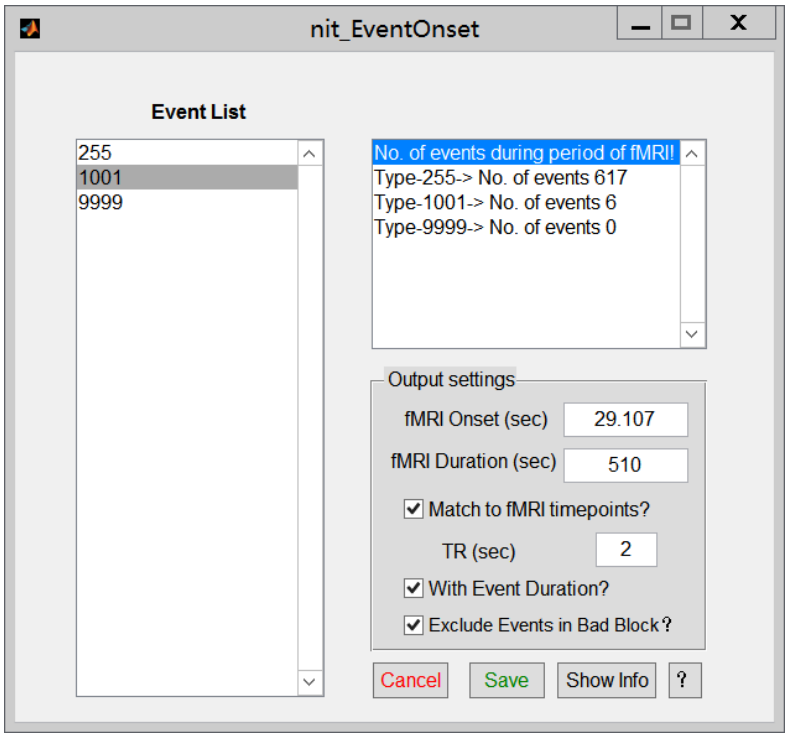


图 4.2.21：Event Onset 主界面。

设置完毕后，点击‘Save’保存。目前支持 txt/xls/xlsx/mat 格式。具体说明如下：

文本 txt 格式/电子表格 xls 与 xlsx 格式：第一行为事件类型，1 代表有，0 为无。匹配为 fMRI 时间尺度后，可直接用于 NIT 中的 GLM 分析。

Matlab 的.mat 格式：结构数组变量 Latencies，其中包含起始时间变量（latency）和参数设置变量（ParaSettings）。

- **Power**

点击‘Power’按钮即可弹出如图 4.2.22 所示界面。参数说明如下：

***EEG settings*:**

Select Channels：选择脑电电极。针对案例数据我们选择额叶的 7 导电极（FP2、FP1、AF4、AF8、AF7、AF3 以及 FPZ）。

Select Event/Type：选择感兴趣的事件类型。这里我们选择标记出的癫痫放电事件，即类型‘1001’。

‘’ ~ ‘’ Hz：频域范围设定。这里我们选择‘User Defined’自定义频域范围为 3~6 Hz。

Model Select：选择具体的分析模式（定义如图 4.2.23）。

Extract Power From Continuous Data：对连续的数据段分别进行时频分析。如果选择‘Match to fMRI timepoints’则每个数据段为 1 TR 时长，否则为 1 秒时长。通常适用于无事件类型的静息态 EEG 数据。

Extract Power From Discharge Epoch：对每一个癫痫放电事件过程进行时频分析。通常适用于癫痫的 EEG 数据。针对案例，我们选择此选项。

Extract Power From Event Epoch：对于每一个事件过程（epoch）进行时频分析。通常适用于基于事件相关电位研究的 EEG 数据。

EEG Sampling rate：EEG 采样率。自动根据 EEG 中的信息填写。如果 EEG 中无采样率信息，用户自行填入即可。

Epoch Time Range [min max] (msec)：事件时间范围即事件前 XX 毫秒(≤0)，事件后 XX 毫秒（>0）。选择 Extract Power From Event Epoch 时有效。

Wavelet Cycles：时频分解的小波周期数。详见时频分析函数 timefreq.m。默认为 0。

FFT Tapering Function：FFT Tapering 函数。默认为‘hanning’函数。‘hamming’和‘blackmanharris’函数需要 MATALB 信号处理工具包(signal processing toolbox)。

Wavelet Method/Progam：小波方法。‘dftfilt2’：Morlet-variant 或者 Hanning DFT；‘dftfilt3’：Morlet wavelet 或者 hanning DFT(exact Tallon baudry)。默认为‘dftfilt3’。

Normalize？：是否将 power 标准化到 0-1 区间。即$\frac{Y_{power}-\min(Y_{power})}{\max(Y_{power})-\min(Y_{power})}$。

Detrend？：是否在 FFT 之前对数据进行线性趋势校正。

Exclude Powers in Bad Block (label 9999)?：是否剔除坏段（9999）内的能量值。

Mean Power Across Channels？：是否计算已选电极的平均能量。

fMRI settings

fMRI Onset (sec)：fMRI 扫描开始时间（单位为秒）。默认设置为 0，这里根据案例我们设置真实的扫描起始时间为 29.107 秒。该数值需≥0。

fMRI Duration (sec)：fMRI 扫描时长（单位为秒）。默认值为 Inf，这里根据案例数据我们设置真实的扫描时长 510 秒。如果该项为空、负值或者为 0，则默认为 Inf。在 fMRI 分析中，通常会删除前 N 个图像以去除扫描 T1 像的影响。因此可能需要修正 fMRI onset 和 fMRI duration 时间，即 fMRI onset 需加上删除图像对应的时间，fMRI duration 需减去删除图像对应的时间。

Match to fMRI timepoints?：将 power 向量匹配为 fMRI 的时间尺度，单位为 TR。如果选择不匹配为 fMRI 时间点，则按照 epoch 顺序，输出每个 epoch 的能量值。

TR：fMRI 一次全脑扫描的时间，单位为秒。

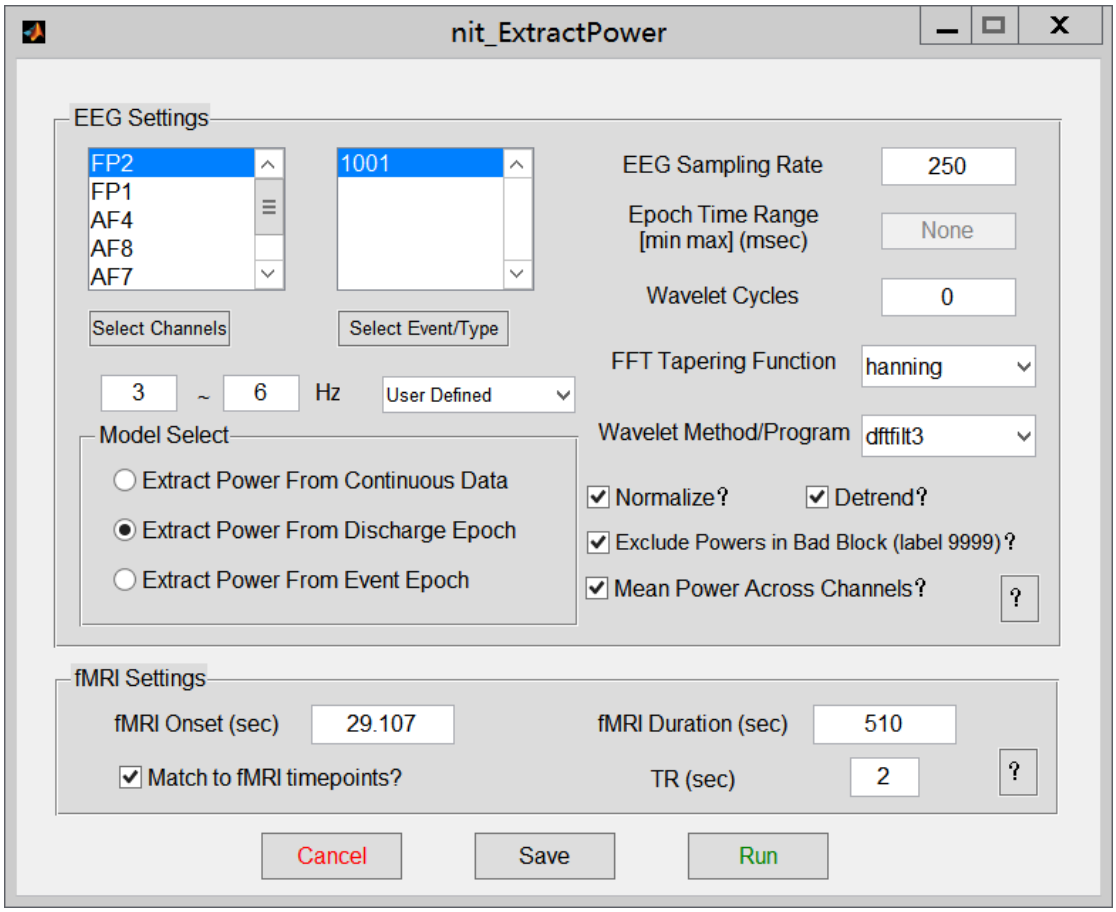


图 4.2.22：能量谱参数设置界面。

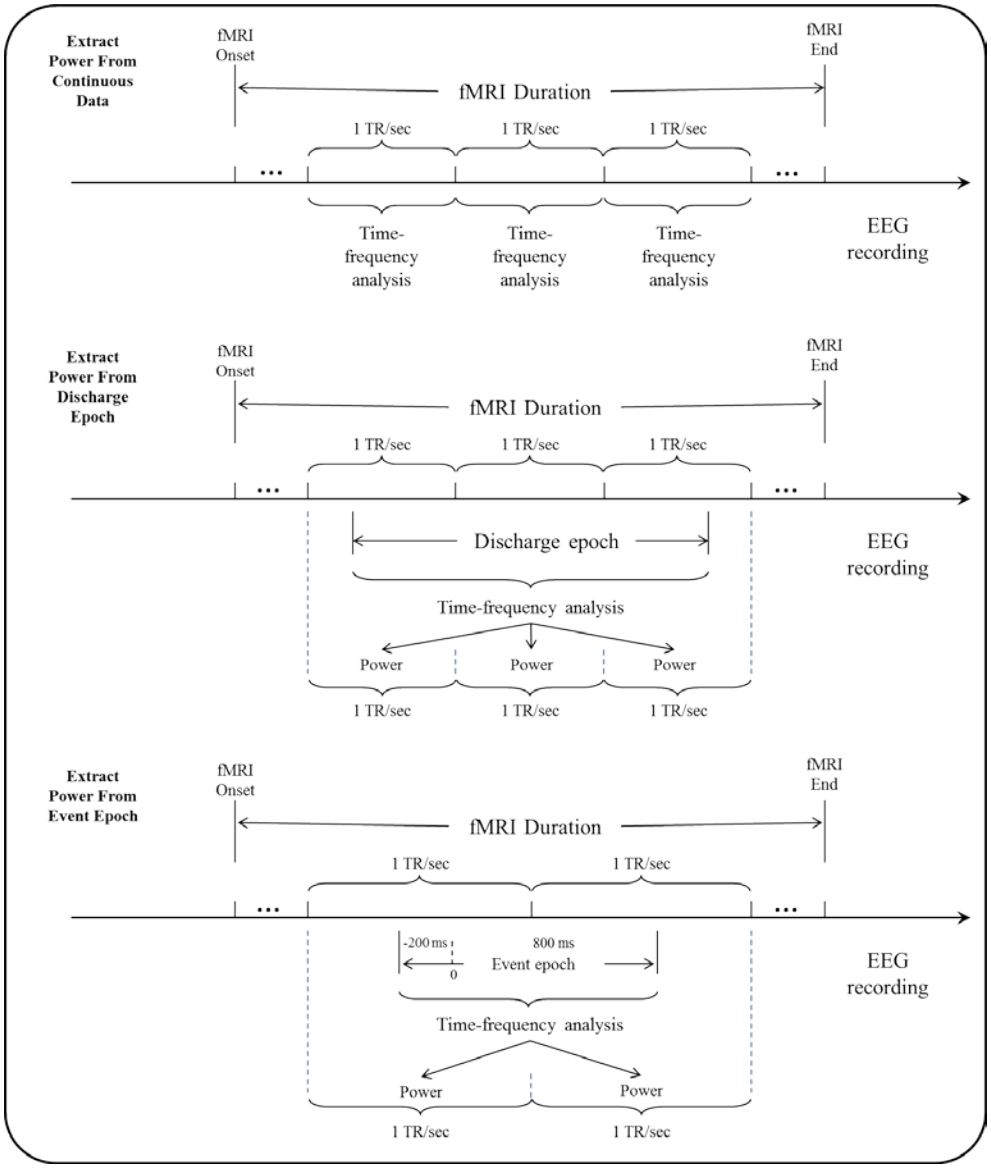


图 4.2.23：能量谱计算方式。Extract Power From Continuous Data：对连续的数据段分别进行时频分析。每个时间窗长为 1 个 TR 或者 1 秒。通常适用于无具体事件的静息态 EEG 数据。Extract Power From Discharge Epoch：对每一个癫痫放电事件过程（discharge epoch）进行时频分析。然后将计算得到的 power 值赋给相应的时间点（TR/sec）。通常适用于癫痫的 EEG 数据。Extract Power From Event Epoch：对于每一个事件过程（epoch）进行时频分析。然后将计算得到的 power 值赋给相应的时间点（TR/sec）。通常适用于基于事件相关电位研究的 EEG 数据。

设置完毕后点击‘Run’运行。运行完毕后会在 MATLAB 工作空间生成结果变量‘MeanPower’。具体如下：

MeanPower.power：计算得到的能量值。

MeanPower.type：事件类型。

MeanPower.label：频率设置。

MeanPower.channs：选择的电极。

MeanPower.model：选择的分析模式。1：Extract Power From Continuous Data；

2：Extract Power From Discharge Epoch；3：Extract Power From Event Epoch。

MeanPower.ParaSettings.srate：EEG 采样率。

MeanPower.ParaSettings.epoch：事件时间范围即事件前 XX 毫秒(≤0)，事件后 XX 毫秒（>0）。

MeanPower.ParaSettings.WaveletCycles：时频分解的小波周期数。

MeanPower.ParaSettings.TaperingFunction：FFT Tapering 函数。

MeanPower.ParaSettings.WaveletMethod：小波方法。

MeanPower.ParaSettings.NormalizeFlag：1：标准化；0：不标准化。

MeanPower.ParaSettings.DetrendFlag：1：线性校正；0：不校正。

MeanPower.ParaSettings.ExcludeBadBlockFlag：1：剔除坏段中的能量值；0：不剔除。

MeanPower.ParaSettings.MeanPowerFlag：1：计算已选导联的平均能量；0：不计算平均能量。

MeanPower.ParaSettings.fMRIOnset：fMRI 起始时间（sec）。

MeanPower.ParaSettings.fMRIDur：fMRI 扫描时长（sec）。

MeanPower.ParaSettings.MatchFlag：1：匹配为 fMRI 的时间尺度；0：不匹配。

MeanPower.ParaSettings.TR：fMRI 一次全脑扫描的时间，单位为秒。

能量值的具体计算公式为：

$$Y_{power} = 2 * \frac{\|Y\|^2}{length\ of\ signal}$$

其中 Y 为离散傅里叶变换得到的复数值（时频）；‖.‖为 2 模运算。

如果需要计算其他频段或者再次计算能量谱，可以直接修改参数后点击‘Run’运行。运行结果会自动添加到 MeanPower 变量中（不会覆盖之前的结果）。计算完成后，最后点击‘Save’保存。点击‘Cancel’按钮会关闭计算界面并清空 MeanPower 变量。目前支持 txt/xls/xlsx/mat 格式。具体说明如下：

文本 txt 格式/电子表格 xls 与 xlsx 格式：第一行为事件信息（包括事件类型和频率范围）。匹配为 fMRI 时间尺度后，可直接用于 NIT 中的 GLM 分析。若要存为上述格式，需要每次计算时，参数 Match to fMRI timepoints（MatchFlag）须保持一致（均为 1 或者均为 0）。否则只能选择存为.mat 格式。

Matlab 的.mat 格式：结构数组变量 MeanPower，其中包含所有计算过的结果和参数设置变量（ParaSettings）。

- **ERP Amplitude**

点击‘ERP amplitude’按钮即可弹出如图 4.2.24 所示界面。参数说明如下：

Select Event/Type：选择感兴趣的事件类型。这里我们选择心电事件，即类型‘255’。

Select ICs：选择 ICA 成分。

Method：取值方法。Maximal Absolute Value：每一个 trial 中，最大的绝对值（刺激后）；Absolute Maximal Value (signed)：每一个 trial 中，对应绝对值最大的数值（刺激后）；Maximal Value：每一个 trial 中的最大值（刺

激后）。这里我们选择默认的取值方法（即 Maximal Absolute Value）。

EEG Sampling rate：EEG 采样率。自动根据 EEG 中的信息填写。如果 EEG 中无采样率信息，用户自行填入即可。

Baseline Correction？：基线校正，即每个 trial 的值减去刺激前数据段的均值。

Normalize？：是否将幅度值标准化到 0-1 区间。即$\frac{Y_{ampli}-\min(Y_{ampli})}{\max(Y_{ampli})-\min(Y_{ampli})}$。

Match to fMRI timepoints?：将幅值变量匹配为 fMRI 的时间尺度，单位为 TR。如果选择不匹配为 fMRI 时间点，则直接输出每个 trial 的取出的幅值，单位为 trial。这里我们选择不匹配。

fMRI Onset (sec)：fMRI 扫描开始时间（单位为秒）。默认设置为 0。该数值需≥0。

fMRI Duration (sec)：fMRI 扫描时长（单位为秒）。默认值为无。该数值必须＞0 且能够整除 TR。

TR：fMRI 一次全脑扫描的时间，单位为秒。

设置好后（图 4.2.24），点击‘Run’运行。运行完毕后会在 MATLAB 工作空间生成结果变量‘ampli_results’。具体如下：

ampli_results.type：事件类型。

ampli_results.ICs：选择的 ICA 成分编号。

ampli_results.method：取值方法。

ampli_results.srate：EEG 采样率。

ampli_results.BaselineFlag：1：基线校正；0：不作基线校正。

ampli_results.NormalizeFlag：1：标准化；0：不标准化。

ampli_results.MatchFlag：1：匹配为 fMRI 时间尺度；0：不匹配。

ampli_results.ampli：取出的幅度值。

计算完成后，最后点击‘Save’保存。点击‘Cancel’按钮会关闭计算界面并清空 ampli_results 变量。目前支持 txt/xls/xlsx/mat 格式。具体说明如下：

文本 txt 格式/电子表格 xls 与 xlsx 格式：第一行为事件信息（包括事件类型和 IC 编号）。匹配为 fMRI 时间尺度后，可直接用于 NIT 中的 GLM 分析。

Matlab 的.mat 格式：结构数组变量 ampli_results，其中包含计算结果和参数设置。

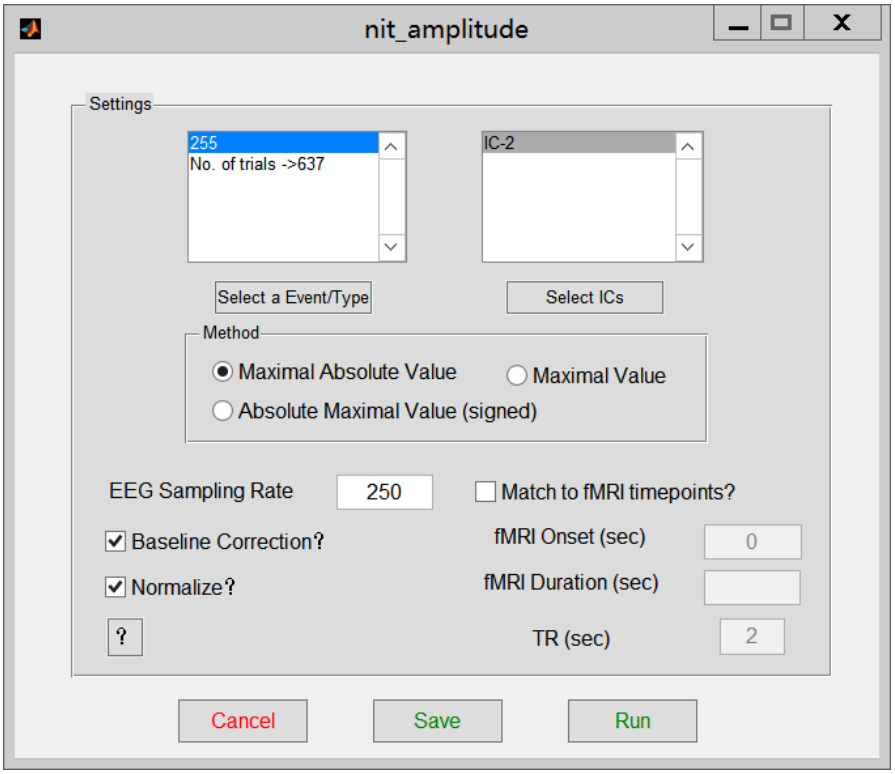


图 4.2.24：ERP amplitude 参数设置界面。

4.2.9 EEG 数据显示

选择 Plot->Channels Plot (对应函数为 nit_eegplot)。点击即可显示脑电数据。默认显示 EEG.data 中所有导联数据。纵轴正方向为负值（↑Neg）。显示界面可用主要功能为：

Figure->Save Image：存出当前显示界面为图片。支持 JPEG/TIFF/BMP/EPS/PNG 等图片格式（24-bit）。

Events (Sec)：点击选择显示事件列表。选择某一事件时，会自动跳转至该事件的时间位置。

Delete Event：删除选择的事件。

Save Event：存储事件信息。可直接在显示界面进行添加事件标签。添加完成后点击该按钮可将事件信息存入 EEG 中。

其他功能和设置可点击 Help 查看。

4.3 融合分析

4.3.1 基于功能网络的脑电源定位分析（NESOI）

A. 详细步骤：

1. 至 nit 主界面，点击 Fusion 按钮 ，即可出现 NESOI 功能键 。

   点击 NESOI 出现以下 NESOI 主界面（图 4.3.1）：

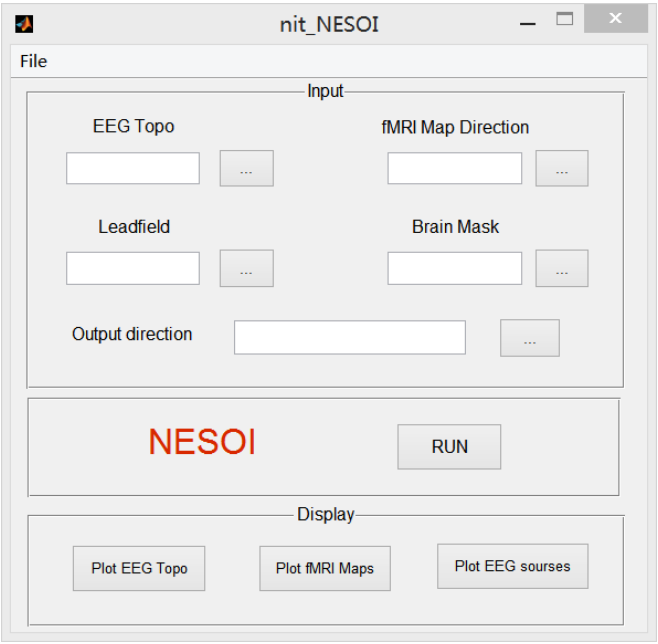


图 4.3.1：NESOI 主界面。

2. 在输入版块中，点击 [...] 选择好对应的文件及路径。详细说明如下：

EEG Topo：选择脑电地形图文件（EEG_topo.xlsx）。可读取文件格式为文本（.txt）或者 Office 电子表格（.xls；.xlsx）文件。数据维度为脑电电极数×地形图个数（案例为 62 导×11 个 ）。

Leadfield：选择基于头模型计算得到传递矩阵文件（leadfield.xls）。可读取文件格式为文本（*.txt）或者 Office 电子表格（*.xls；*.xlsx）文件。数据维度为源位置数×脑电电极数（案例为 6144 个偶极子×62 导）。

fMRI Map Direction：选择作为空间先验信息的功能网络成分路径（*\Example_data\NESOI\fmri_ica_maps）。该路径下仅包含功能网络图像。可读取文件格式为 3D *.img 或者*.nii 图像文件（NIFTI 格式）。

Brain Mask：选择全脑 Mask 图像文件（brainmask.img）。可读取文件格式为 3D *.img 或者*.nii 图像文件（NIFTI 格式）。

Output Direction：选择结果输出路径（*\Example_results\NESOI）。

3. 点击运行按钮 [RUN] ，运行界面如下所示（图 4.3.2）：

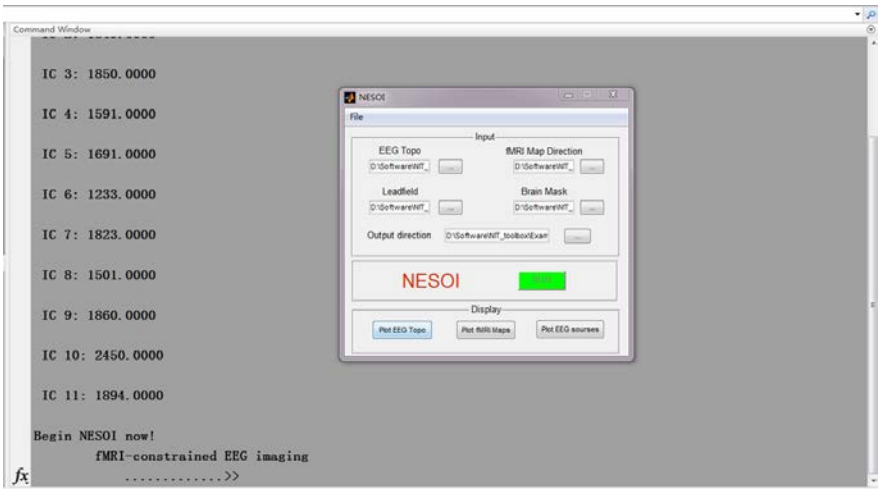


图 4.3.2 NESOI 运行界面。

4. 待 RUN 按钮恢复为 RUN 即表示计算完毕。结果输出为 MATALB *.mat 文件。其中包含文件为：

gridICA.mat：将 fMRI ICA 成分投射到源位置上。数据维度为源位置数×选择的 ICA 成分数（案例为 6144 个偶极子×11 个成分）。

NESOI_results.mat：源定位结果文件。其中变量 Phie 对应的是源定位结果（案例为 6144 个偶极子×11 个成分）。变量 he 对应的是估计得到的超参数（案例为 11 个网络成分 + 24 个稀疏源 = 35 个先验×11 个成分）。

NESOI_Para.mat：源定位参数设置。

5. 运行完毕后，点击 Display 中相应 Plot 按钮，可显示相应结果（图 4.3.3-图 4.3.5）：

Plot EEG Topo：显示所有 EEG 脑电地形图。点击 Plot EEG Topo 弹出对话框，选择电极坐标.loc 文件 （layout62.loc）。

Plot fMRI Maps：显示 fMRI 功能网络的空间先验分布。点击 Plot fMRI Maps 按钮。

Plot EEG sources：显示 EEG 地形图对应的源定位结果。点击 Plot EEG sourses 按钮。

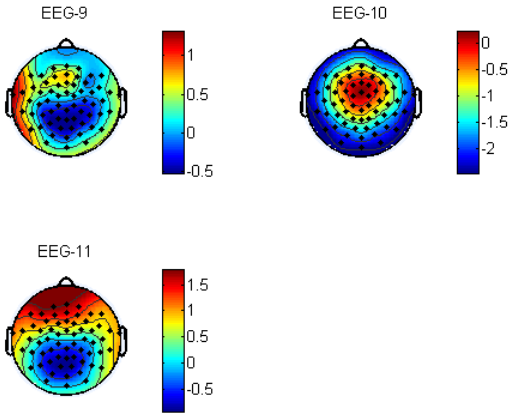


图 4.3.3：脑电地形图。

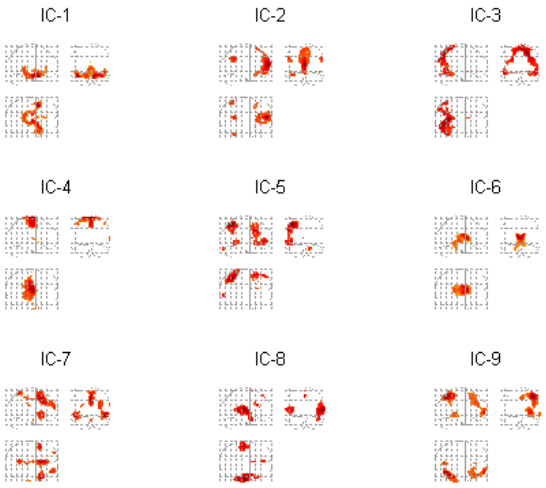


图 4.3.4：fMRI 功能网络的空间先验分布。

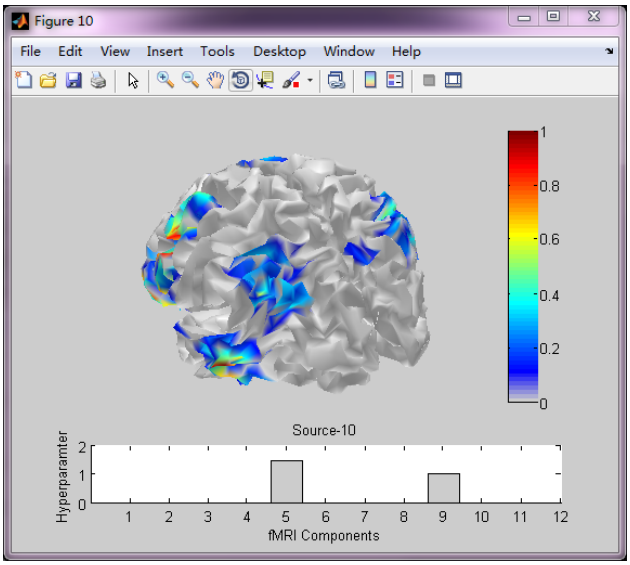


图 4.3.5：EEG 地形图 EEG-10 对应的源定位结果。上图为定位出的源位置，下图为对应的超参数。

B. 重要说明

1. 扩展选项说明：

   本软件提供 NESOI 源定位的扩展参数选择项。一般情况下不需要修改扩展参数及文件。

   主要可调节的参数包括 Threshold 和 Number of sparse priors。

   Threshold： 对于 Z-分数或者 T-分数的 fMRI 图谱，将其大于设定阈值的值投射至假定的源位置作为先验信息。默认值设定为 3。

   Number of sparse priors：除了 fMRI 网络先验信息，添加的稀疏源个数。稀疏源总个数为该设定值的 3 倍（左、右侧、双侧）。默认值为 8。

   具体操作如下：

   - 点击 NESOI 主界面（图 4.3.1）左上角的 File 选择 Advance 按钮。弹出如下界面：

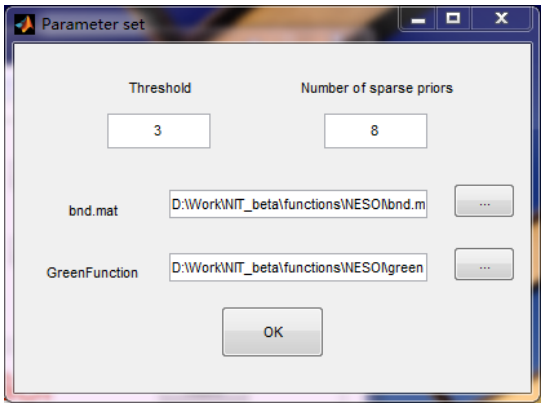


图 4.3.6：NESOI 扩展参数界面。

- 在 Threshold 栏中填写单个阈值（比如 4）或者阈值向量（比如[4 4 4 4 4 4 4 4 4 4.5 4.5]）。其中阈值向量长度为 fMRI 成分个数。
- Number of sparse priors 栏中填写假定的稀疏源个数。
- 点击 OK 键即可。

2. 源分布说明：

本软件中，NESOI 假定的源是一个包含 6144 个节点（即 6144 个偶极子）的三角网格片标准脑（如图 4.3.8 所示）。

- 如果使用该三角网格作为脑电偶极子源，用户仅需要用该三角片网格节点和法向量坐标计算传递矩阵 leadfield。该三角网格坐标及法向量坐标在 NIT 工具包中：*\data\soure_file.sor。该文件包含了网格节点坐标（前三列 xyz）及其法向量方向（后三列 xyz）。三角片网络文件为：*\functions\NESOI\bnd.mat。bnd.mat 为结构体的.mat 格式文件。包含 bnd.face, bnd.vert 和 bnd.discribe 三项数据信息。
- 用户可以在 File 中点击 Dipoles，即可弹出如下界面（图 4.3.7）。选择 bnd.mat 文件（三角片网格文件）和输出路径后，先点击 SHOW 即可显示三角片网格和法向量（图 4.3.8），然后点击 SAVE 即可将网格节点坐标和对应的法向量坐标存出（前三列为节点 xyz 坐标,后三列为法向量 xyz 坐标）。Scale 为相对于单位三角片网格源的比例。

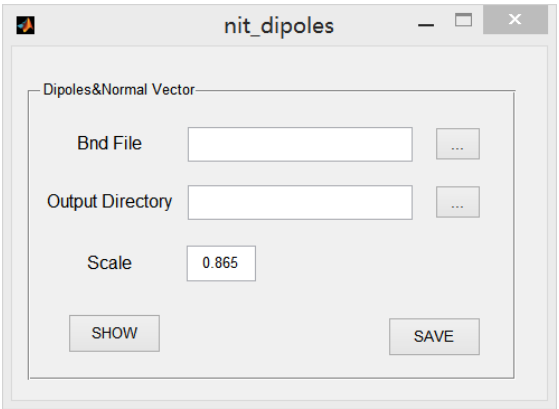


图 4.3.7：Dipoles 界面。

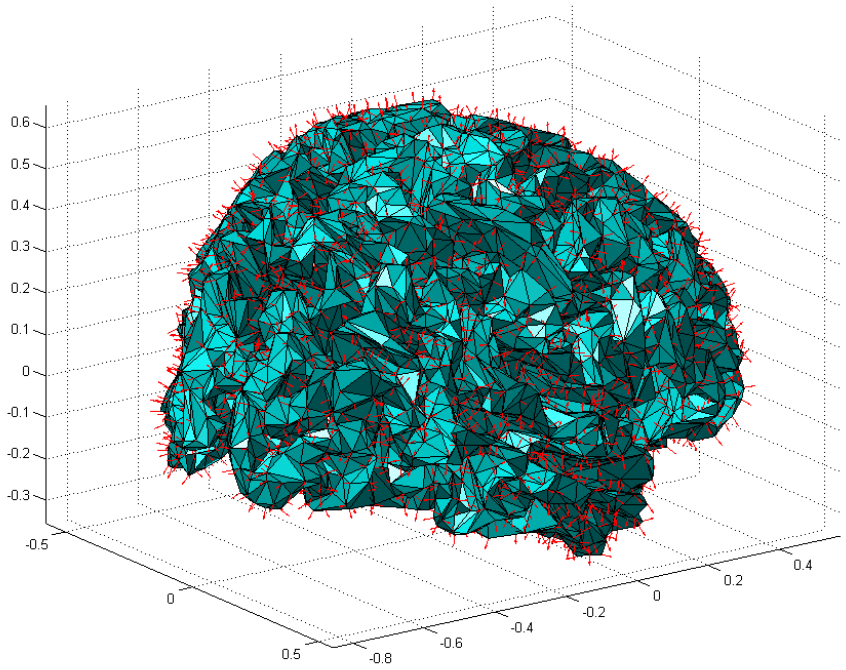


图 4.3.8：默认设定的脑电三角片网格源。其包含 6144 个节点。图中显示了其节点位置和法向量方向。

- 如果用户需要使用自定义网格作为脑电偶极子源，则需要在扩展选项中选择三角片网格文件 bnd.mat 以及格林函数文件 greenfunction.mat。同时也需要用户自行计算网格坐标及其法向量，进而计算传递矩阵 leadfield。

3. 其他说明

- 在 NIT 中我们提供了基于三角片网格（即图 4.3.8 对应的 6144 个网格节点）的偶极子源坐标、多种脑电电极分布、基于三层球模型的传递矩阵等文件，位于目录~\NIT\data\下：

  source_file.sor：偶极子源位置坐标即三角片网格节点坐标（前三列 xyz）及其法向量方向（后三列 xyz）。

  Layout_61Channels_10-20_BP.loc：基于 10-20 系统的 BP 公司的 61 导脑电电极分布文件（仅保留脑电电极）。

  Leadfield_61Channels_10-20_BP.xlsx：基于偶极子三层球模型计算得到的脑电传递矩阵。

  Layout_62Channels_Curry7.loc：基于 10-20 系统 NeuroScan 公司 Curry7 采集软件的 62 导脑电电极分布文件（仅保留脑电电极）。

  Leadfield_62Channels_Curry7.xlsx：基于偶极子三层球模型计算得到的脑电传递矩阵。

4.3.2 基于脑电时间信息的 GLM 分析

A. 详细步骤：

1. 点击 GLM 功能键，出现 GLM 主界面（图 4.3.9）。其主要参数设置如下：

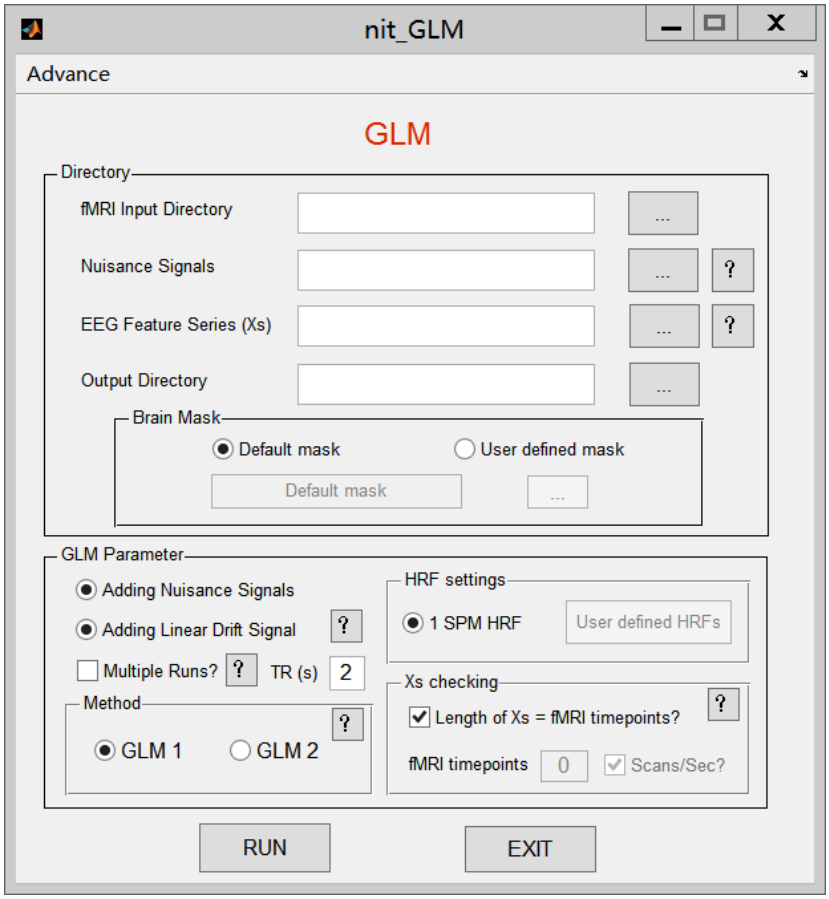


图 4.3.9：GLM 主界面。

fMRI Input Directory： 选择数据输入路径（案例为*\EEG_informed_fMRI_example_data\fMRI_data）。支持一个文件夹下多个被试。

Nuisance Signals： 在回归模型中作为协变量的信号（*.txt 文件）。例如通常选择数据对应的 6 个头动参数文件（案例为*\EEG_informed_fMRI_example_data\HeadMotionPara）。支持一个文件夹下多个被试。

EEG Feature Series (Xs)： 加入到回归模型中的脑电特征序列(目前支持*.txt;*.xls 或者*.xlsx 文件)。例如癫痫放电时间，ERP 幅度，特定频段能量等等。本案例提供的是两例 FCMTE 病人的脑电放电时间信息（*\EEG_informed_fMRI_example_data\discharge）作为特征序列。

Output Directory： 选择结果输出路径（案例为*\EEG_informed_fMRI_example _results）。

Brain Mask： 勾选 User defined mask，然后选择全脑 mask 文件（案例为

*\ EEG_informed_fMRI _example_data\brainmask.img）。

Adding Nuisance Signals：是否在回归模型中加入头动等协变量信号。

Adding Linear Drift Signal：是否在回归模型中加入线性漂移信号。

Multiple Runs?：每个人是否包含多个 run。

TR：fMRI 的 TR 时间。以秒为单位。

Method：选择具体的 GLM 方法。

GLM1：常规的一般线性模型分析。所有的回归量在一个回归模型中进行估计。通常此功能用于 event 或者 block 设计的 fMRI 数据分析。

GLM2：针对放电相关的 BOLD 变化分析设计的一般线性模型分析。对于每个体素，由不同的 HRFs 卷积得到的脑电特征回归量将分别进行估计，最后将 T 值绝对值最大的结果作为输出（即针对每个 HRF 单独进行一次 GLM 估计）(Bagshaw et al., 2004)。

HRF settings：默认的 HRF 为 SPM 生成的标准 HRF，通常用于 GLM1。如果用户需要修改 HRF 参数或者选取 GLM2，建议取消默认选项。点击 User defined HRFs，即可弹出图 4.3.10 所示界面。点击 PLOT 即可显示 HRFs。默认设置为峰值在 3,5,7,9s 的 Glover HRFs。设置好参数后点击 Save 保存 HRFs。

Xs checking：检查 Xs 时间点数是否与 fMRI 时间点数一致。如果 Xs 的时间点数与 fMRI 时间点数一致，则勾选 Length of Xs = fMRI timepoints？如果 Xs 的时间点数与 fMRI 不一致，则需要输入 fMRI 时间点数，以及 Xs 的单位（scans（选择）/seconds（不选择））。

这里案例为两例 FCMTE 病人的同步 EEG-fMRI 数据。作为演示，我们仅提供标记的脑电放电时间文件（Xs），和已经预处理的 fMRI 数据。每例被试包含一个 run。每个 run 包含同一类放电时间信息。估计方法选择 GLM2，HRFs 选为峰值在 3,5,7,9s 的 Glover HRFs。其他设置如图 4.3.11 所示。

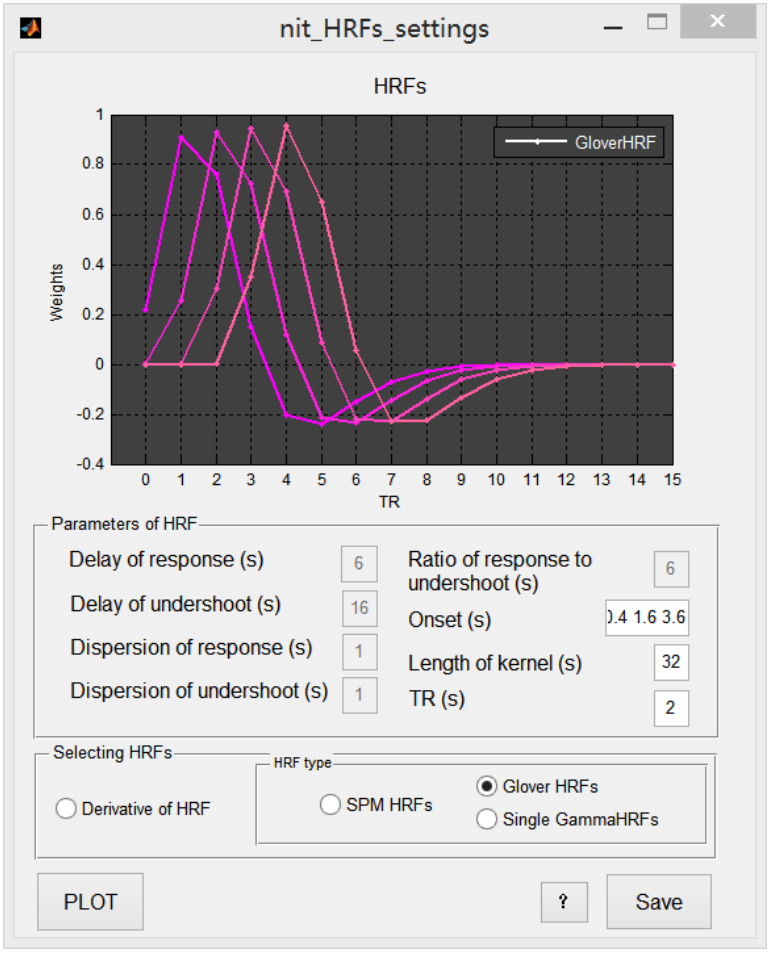


图 4.3.10：HRF 设置界面。

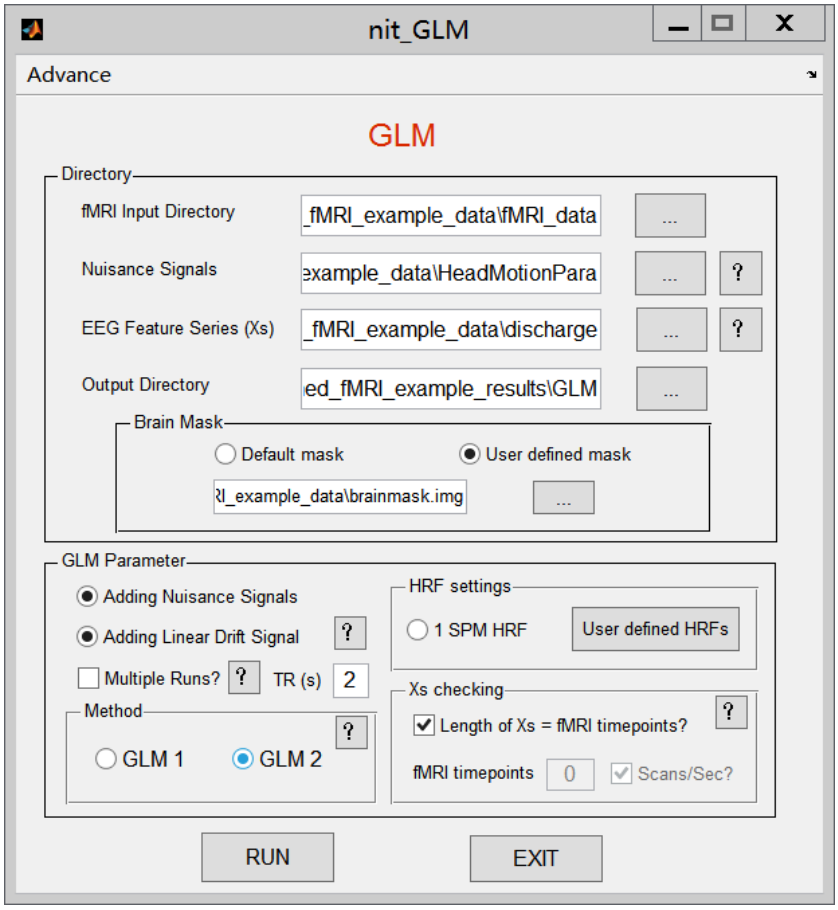


图 4.3.11：GLM 参数设置。

2. 点击 HRF 设置界面的 Save 键保存好 HRFs 后，点击 RUN 运行软件。
3. 运行完毕后，在输出路径会输出结果文件包括：

GLM_log.txt：日志文件。

GLM1：

beta_*.nii：估计出来的回归系数。

GLM_results.mat：结果文件。包含所有结果和参数设置。

ResMS*.nii：回归方程的方差误。

GLM2：

Con_*.nii：每个脑电特征对应的 contrast 图像。

ConTval*.nii：每个 contrast 图像对应的 T 值。

GLM_results.mat：结果文件。包含所有结果和参数设置。

ResMS*.nii：回归方程的方差误。

Sub_01 的激活图像如图 4.3.12 所示。

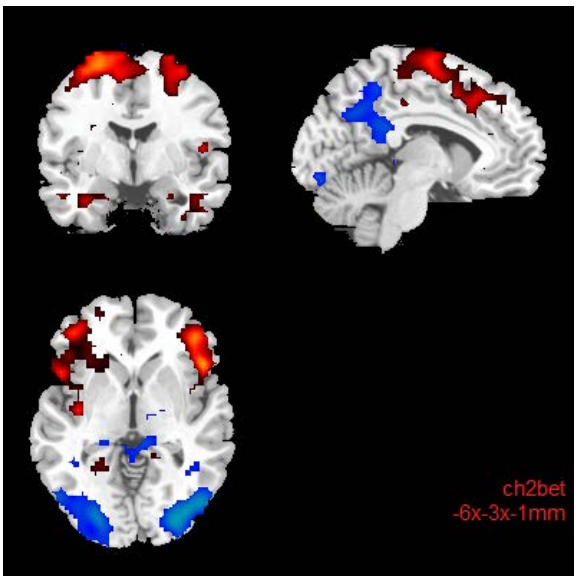


图 4.3.12：FCMTE 案例数据中第一个被试，选择方法 GLM2 的 T 值图像。阈值为 T = 3。

B. 重要说明：

1. 仅当每个被试的 Xs 与 fMRI 数据时间点数一致时，才支持每个被试 fMRI 数据长度的不一致（须勾选 Length of Xs = fMRI timepoints?）。
2. 以某个被试 2 个 run，n 个脑电特征，m 个 HRFs 为例，GLM 中设计矩阵的定义如图 4.3.13 所示。因此在被试包含多个 run 的情况下，当 Xs 中包含多个脑电特征时（如多个放电类型），请保持每个 run 的脑电特征顺序一致。如果某一个 run 没有某特征请补 0 代替。此外计算完成后也可以通过点击 Advance 中的 DesignMatrix，在弹出的界面中选择 GLM_results.mat 文件，即可查看设计矩阵（图 4.3.14）。
3. 当选择 GLM1 时，可在设计矩阵界面（图 4.3.14）中选择需要的对比 T 检验结果。点击 SHOW 将在设计矩阵上方显示对比示意，点击 DONE 将在结果文件 GLM_results.mat 路径下生成 T 检验图和相应的 Contrast 图像。当选择 GLM2 时，仅可在设计矩阵界面中查看未卷积 HRF 的设计矩阵示意，不能做 T 检验。
4. 每个被试的 Xs，nuisance signals 和 fMRI 数据点数要保持一致。如果所有被试的 Xs 均一致，则选择一个 Xs 文件即可（主要针对常规 event 或者 block 设计，即 GLM1）。
5. 如果用户需要设置不同的 HRFs，一定要先点击 Save 保存 HRFs 后再运行程序。存储成功后，可在 Matlab 工作空间中查看 HRF 变量。其中包含生成的 HRFs 以及对应参数。
6. GLM 计算前，采用高通滤波去除 fMRI 低频噪声。截断区间(cut-off period in seconds)固定为 128s (‘dong_multi_regress.m’)。GLM 计算前，对 fMRI 数据进行标准化（Global mean normalization）即 data = 100 * data/global mean。具体设置与 SPM8 保持一致。

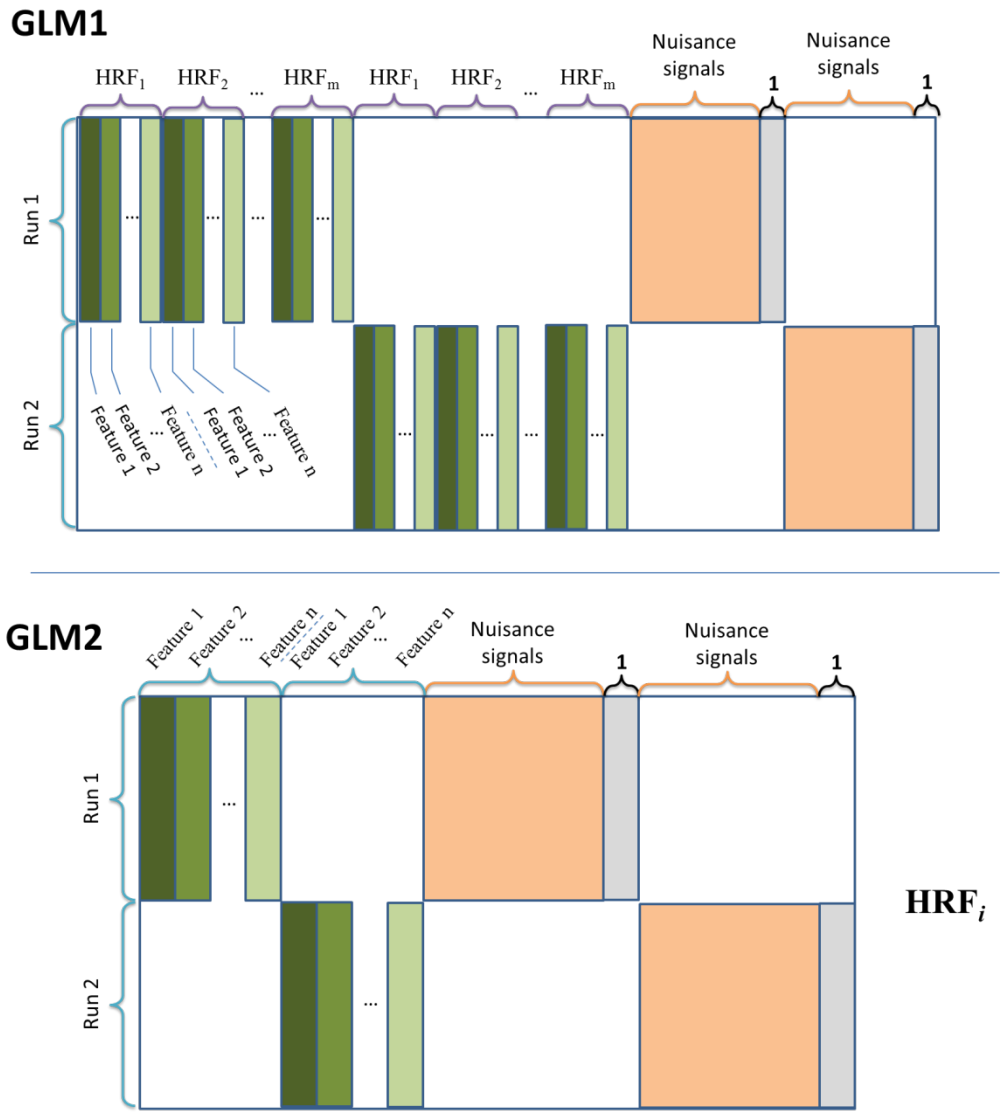


图 4.3.13：GLM 中的设计矩阵。以某个被试为例，其包含 2 个 run，n 个脑电特征，m 个 HRFs，则 GLM 中设计矩阵定义如下：若选择 GLM1，则设计矩阵如上图所示。若选择 GLM2，则针对第 i 个 HRF 其设计矩阵如下图所示。

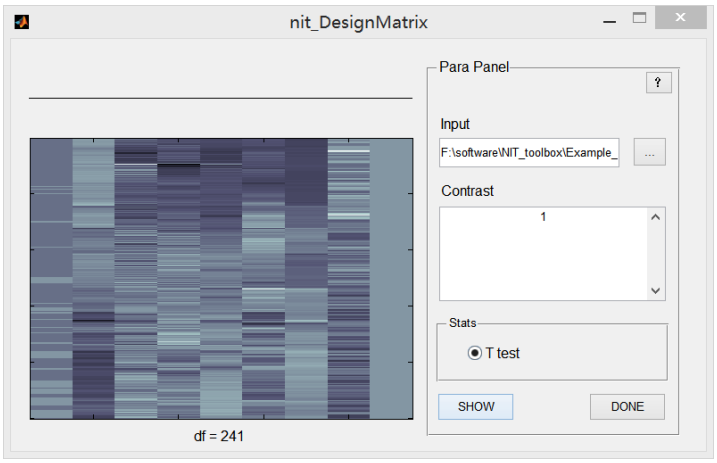


图 4.3.14：案例数据中，GLM 的设计矩阵界面。从左至右，第一列为 Xs，第 2-7

列为头动参数，第 8 列为线性漂移信号，最后一列为常数 1。

4.3.3 基于脑电时间信息的 LMSA 分析

A. 详细步骤：

1. 点击 LMSA 功能键，将出现 LMSA 主界面（图 4.3.15）。其主要参数设置如下：

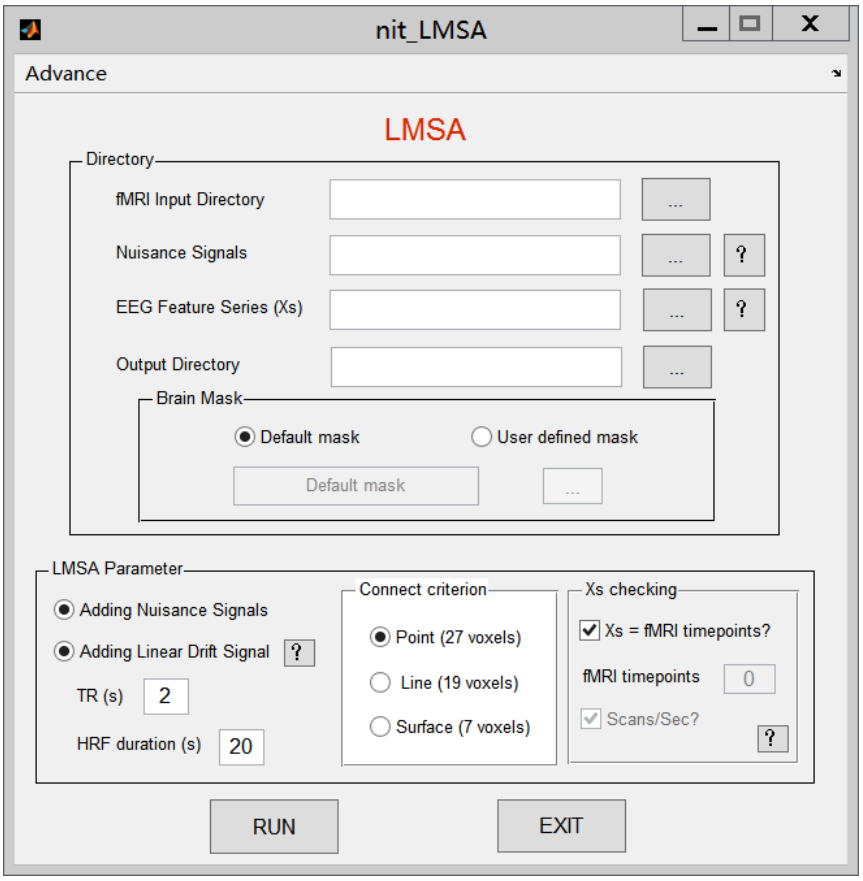


图 4.3.15：LMSA 主界面。

fMRI Input Directory： 选择数据输入路径（案例为*\EEG_informed_fMRI_example_data\fMRI_data）。支持一个文件夹下多个被试。

Nuisance Signals： 在回归模型中作为协变量的信号（*.txt 文件）。例如通常选择数据对应的 6 个头动参数文件（案例为*\EEG_informed_fMRI_example_data\HeadMotionPara）。支持一个文件夹下多个被试。

EEG Feature Series (Xs)： 加入到回归模型中的脑电特征序列(目前支持*.txt;*.xls 或者*.xlsx 文件)。例如癫痫放电时间，ERP 幅度，特定频段能量等等。本案例提供的是两例 FCMTE 病人的脑电放电时间信息（*\EEG_informed_fMRI_example_data\discharge）作为特征序列。

Output Directory： 选择结果输出路径（案例为*\

EEG_informed_fMRI_example _results）。

Brain Mask： 勾选 User defined mask，然后选择全脑 mask 文件（案例为*\ EEG_informed_fMRI _example_data\brainmask.img）。

Adding Nuisance Signals： 是否在回归模型中加入头动等协变量信号。

Adding Linear Drift Signal： 是否在回归模型中加入线性漂移信号。

TR： fMRI 的 TR 时间。以秒为单位。

HRF duration： HRF 的时间长度，默认设置为 20 s。

Connect criterion： 体素连接的定义准则。Point 表示取局部以点、线、面相邻（局部 27 体素），Line 表示取以线、面相邻（局部 19 体素），Surface 表示取局部以面相邻（局部 7 体素）。默认选择以点、线、面相邻的 Point 选项。

Xs checking： 检查 Xs 时间点数是否与 fMRI 时间点数一致。如果 Xs 的时间点数与 fMRI 时间点数完全一致，则勾选 Xs = fMRI timepoints?。如果 Xs 的时间点数与 fMRI 不一致，则需要输入 fMRI 时间点数，以及 Xs 的单位（scans（选择）/seconds（不选择））。

这里案例仍为两例 FCMTE 病人的同步 EEG-fMRI 数据。每例被试包含一个 run。每个 run 包含同一类放电时间信息。TR 为 2 s，Duration 设置为 20 s，connection criterion 选择 Point (27 voxels)。其他设置如图 4.3.16 所示。

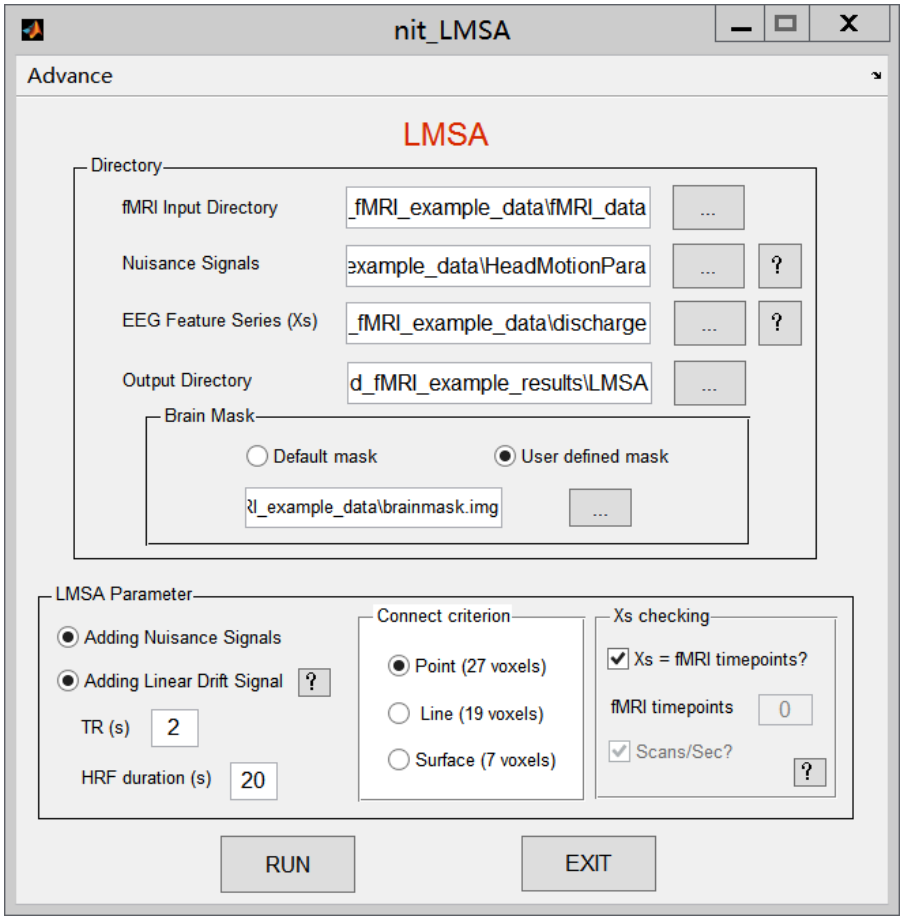


图 4.3.16：LMSA 的参数设置。

2. 设置好参数后，点击 RUN 运行。

3. 运行完毕后，在输出路径会输出结果文件包括：

LMSA_log.txt：　日志文件。

LMSA_results.mat：结果文件。包含所有结果和设置参数。

beta*.nii：　LMSA 估计出来的第 i 个脑电特征对应的回归系数。通常可使用每个人的 beta 图像进行 second-level 的统计分析。

CanonicalCorr*.nii：LMSA 估计出来的第 i 个脑电特征对应的典型相关系数。

F*.nii：　第 i 个脑电特征对应的典型相关系数的 F 检验值。

Pval_F*.nii：　F 值对应的 P 值。

T*.nii：　LMSA 估计出来的第 i 个脑电特征对应的回归系数的 T 检验值。

Sub_01 的激活 T 图像如图 4.3.17 所示。

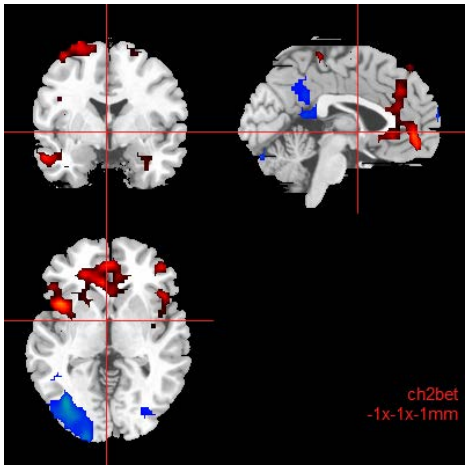


图 4.3.17：FCMTE 案例数据中第一个被试，LMSA 的计算结果。阈值为 T = 3。

B. 重要说明：

1. 仅当每个被试的 Xs 与 fMRI 数据时间点数完全一致时，才支持每个被试 fMRI 数据长度的不一致（须勾选 Xs = fMRI timepoints？）。
2. 每个被试的 Xs，nuisance signals 和 fMRI 数据点数要保持一致。暂不支持每个被试存在多个 run 的情况。
3. 需要查看某个位置的 HRF 时，可点击 LMSA 主界面左上方的 Advance 菜单中的 Plot HRF。然后可在弹出的界面中输入 MNI 坐标，选取 LMSA_results.mat 文件路径，填入脑电特征标号，选择一个图像文件（*.nii 或者*.img 用以读取头文件信息中的刚体变换矩阵）后查看估计得到的 HRF。FCMTE 案例数据中第一个被试在 MNI 坐标[15,30,30]的 HRF 如图 4.3.18 所示。
4. LMSA 也可用于常规 event 或者 block 设计的 fMRI 数据分析。将 EEG Feature Series (Xs)输入变为任务变量即可。如果所有被试的 Xs 均为一样，则选择一个 Xs 文件即可。
5. LMSA 计算前，对 fMRI 数据进行标准化 （Global mean normalization）即 data = 100 * data/global mean。具体设置与 SPM8 保持一致。

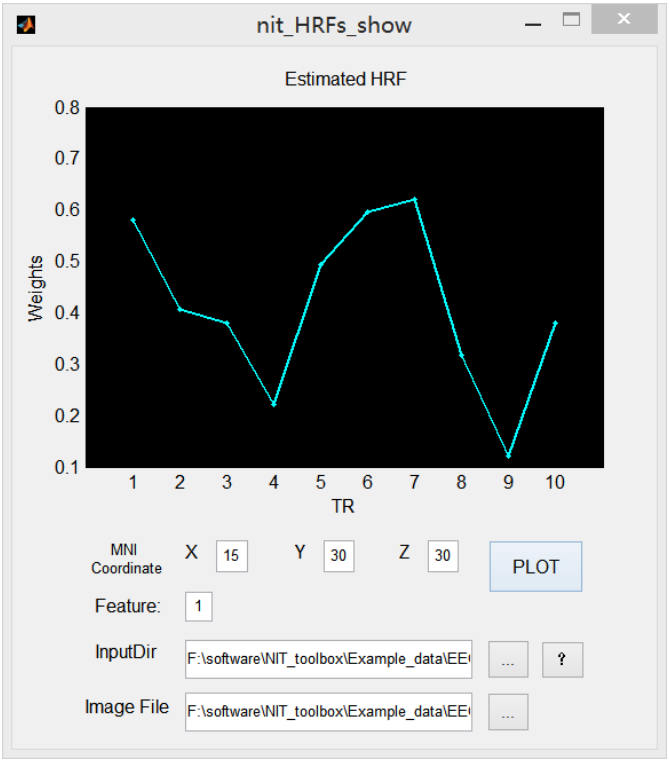


图 4.3.18：FCMTE 案例数据中第一个被试在 MNI 坐标[15,30,30]的 HRF。

4.4 其他工具

在 nit 主界面下方的 Utilities 的下拉菜单，单击可以看到 data classify 和 threshold calculate。

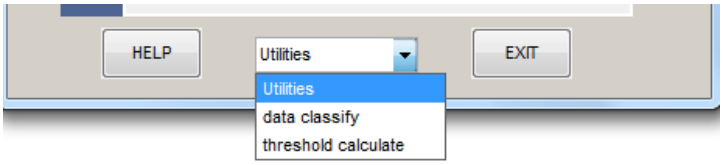


图 4.4.1 主界面位置

4.4.1 原始 DICOM 数据分类

本功能实现对原始 DICOM 数据的识别及分类。本软件不会对原始数据做任何操作改动。只会对复制的原始数据进行移动、改名、归类等操作。

1. 单击 data classify，可以看到界面如图 4.4.2 所示

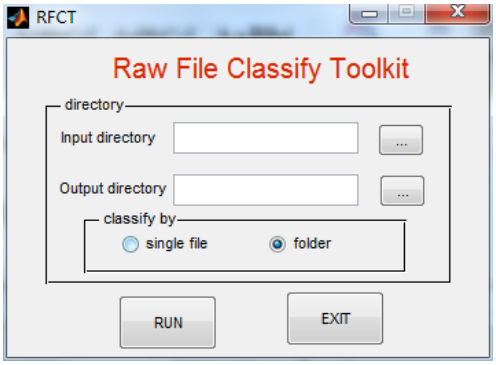


图 4.4.2 界面

Input directory：选择原始 dicom 文件所在目录，文件层数不限。

Output directory：选择输出路径。

单选框： **single file** 是根据每个文件单独确定分类路径，适合文件夹内有若干不同类型的 DICOM 数据文件（如 fMRI、DTI 等）。

Folder 是根据文件夹确定分类路径，适合文件夹内部的文件是同一类 DICOM 数据文件（如仅有 fMRI 数据）。

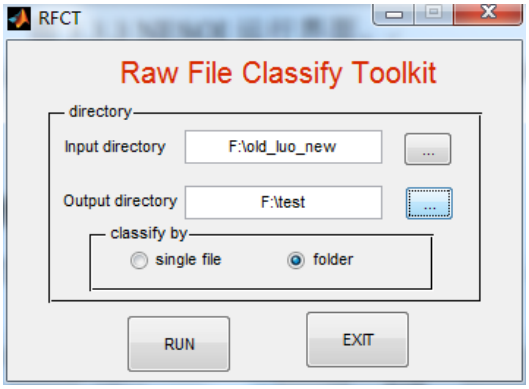


图 4.4.3 选择好路径和分类方式

2. 点击 RUN，开始运行

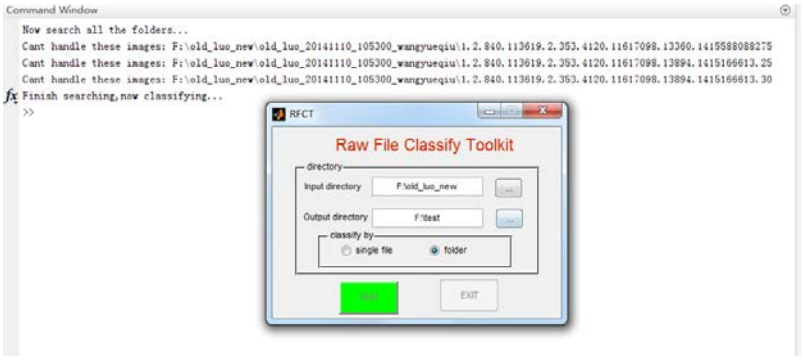


图 4.4.4 运行界面

3. 打开输出路径文件夹可见到按类别分类好的数据。

4.4.2 阈值计算

本功能实现对统计生成的 T map 结果进行简单的阈值显示。

1. 打开 threshold calculate 如下图：

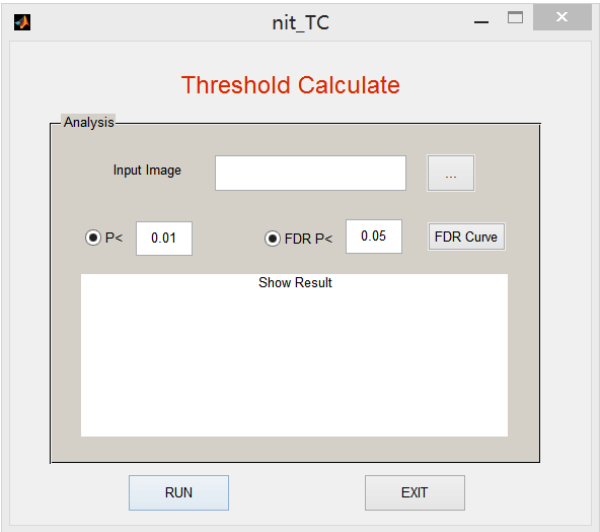


图 4.4.5 界面

2. Input image：输入一个 T 检验的图像，点击 RUN。
3. 运行完毕，即可得到单双尾的 T 检验的阈值，以及 FDR 的阈值，若没有通过 FDR 校正则不显示，另外单击 FDR curve 可以画出 FDR 相应曲线（图 4.4.6）。

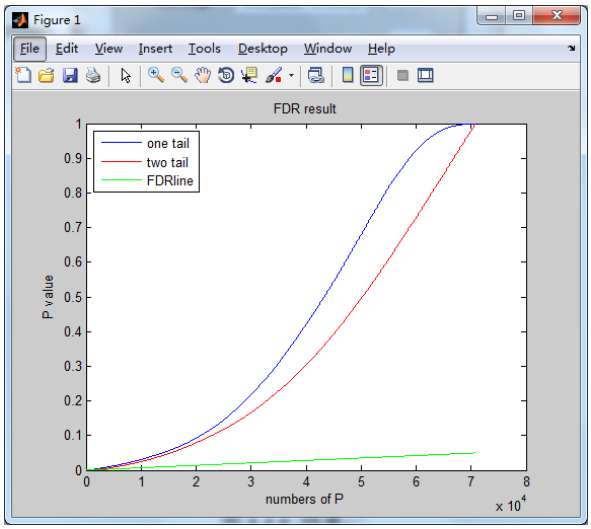


图 4.4.6：FDR 的曲线。横轴为 p 值的个数，纵轴为各自的 p 值。

(五) 附注说明

5.1 主要方法原理说明

5.1.1 NESOI

NESOI 采用经验贝叶斯原理进行脑电源定位估计。EEG 源成像的参数经验贝叶斯(empirical Bayesian, EB)模型(Friston et al., 2008; Lei et al., 2011)为：

$$Y = L\theta + \varepsilon_1 \qquad \varepsilon_1 \sim N(0, T, C_1)$$

$$\theta = 0 + \varepsilon_2 \qquad \varepsilon_2 \sim N(0, T, C_2) \qquad (5\text{-}1)$$

其中$Y \in R^{n\times s}$为具有 n 个电极 s 个采样点的 EEG 记录。$L \in R^{n\times d}$是已知的传递矩阵，$\theta \in R^{d\times s}$为未知的 d 个源的动态过程。$N(\mu,T,C)$表示矩阵的多变量高斯分布，即$\varepsilon \sim N(\mu,T,C) \Leftrightarrow vec(\varepsilon) \sim N(\mu,T\otimes C)$，其中$\mu$为均值$T\otimes C$为协方差。$vec$表示列堆垛算子，$\otimes$为 Kronecker 矩阵张量乘。$\varepsilon_1$和$\varepsilon_2$分别表示电极和源空间的随机波动，$T$表示时间相关矩阵，在这里假设为已知。电极噪声$\varepsilon_1$被假设为满足独立同分布$C_1 = \alpha^{-1} I_n$，其中$I_n$是 n 阶单位矩阵；源的噪声ε_2的空间协方差表示为协方差成分的加权形式，

$$C_2 = \sum_{i=1}^{k} \gamma_i V_i \tag{5-2}$$

其中$\gamma \equiv [\gamma_1,\gamma_2,\ldots,\gamma_k]^T$是 k 阶非负超参数向量，用来控制每个协方差成分矩阵V_i的相对贡献。对数变换函数$\gamma_i = \exp(\phi_i)$可确保超参数的非负性，同时$\phi = [\phi_1,\phi_2,\ldots,\phi_k]^T$满足高斯先验分布，即

$$\phi \sim N(\tau,\Gamma) \tag{5-3}$$

在式(3-2)中，γ为未知的超参数，而协方差成分集$V = \{V_1,V_2,\ldots,V_k\}$已知。EB 模型的这一加权形式非常灵活，不同形式的协方差成分都可以纳入到 EEG 源定位中。

传递矩阵和电极噪声的空间相关矩阵给定后，源的先验信息将决定模型的最终形式。在最小模解中只有一个先验信息即$V = \{I\}$。Harrison 等(Harrison et al., 2007)考虑了一个类似于 LORETA 的先验：LOR。它包括了两个协方差成分$V = \{I,G\}$，分别模拟源的独立性和解剖相干性，其中，

$$G = \exp(\sigma A) = [q_1,q_2,\ldots q_d] \tag{5-4}$$

为邻接矩阵A的格林函数，提供空间相干信息。矩阵A的元素$A_{ij} \in [0,1]$表示源空间皮层网格上的点的相邻关系。如果j是节点i的相邻节点，$A_{ij} = 1$；其他情况时$A_{ij} = 0$，这里d个网格在皮层表面近似均匀分布。通常G用Taylor展式近似为：

$$G \approx \sum_{i=0}^{8} \frac{\sigma^i}{i!} A^i \tag{5-5}$$

G中的第i列q_i定义了节点i的邻接区域。每个相邻节点的权重由它们与中心的距离决定，离节点i越近的节点有更大的权重。平滑参数σ为定义在0到1间的自回归参数，NESOI采用固定值0.6(Friston et al., 2008)。

基于对矩阵G各列的等间隔采样，Friston等(Friston et al., 2008)提出多重稀疏先验模型(MSP)，协方差成分由k个G中的列（空间模式）构成：$V = \{q_1q_1^T, q_2q_2^T, \ldots, q_kq_k^T\}$。从该观点出发，可以将最小模解采用的$V = \{I,G\}$理解为以全脑为先验的情况，而且各源之间互不相关具有相等的激活概率。除了上

面的基于解剖关系的先验，从fMRI得到的功能激活也可用于EEG源成像(Dale et al., 2000; Phillips et al., 2002)。dSPM利用fMRI的SPM结果来改进EEG源定位的性能(Dale et al., 2000)，源空间的协方差矩阵V_{dSPM} 定义为对角矩阵：当对角元素代表的格点位于SPM的激活区域时该项设为1.0；在SPM激活区外时则设为0.1。

NESOI就是在EB模型基础上将fMRI功能网络引入到EEG源定位中。其中fMRI功能网络由独立成分分析得到，即每个独立成分为一个功能网络。在EEG源空间和fMRI的体素空间配准后，EEG源空间的格点按距离它最近体素的z分数赋值。该过程将fMRI中的k个空间独立成分变换为EEG源空间的矩阵$W \in R^{d\times k}$，其中d为格点数量，k为独立成分数。其中z分数绝对值大于3的格点被认为是激活点。同时激活强度矩阵W被二值化为激活矩阵U，当W_{ij}的绝对值大于3时，U中的元素U_{ij} 设为1.0，否则设U_{ij}为0.0。显然U为含大量零元素的稀疏矩阵。因此NESOI的协方差成分V_i有以下形式，

$$V_i = \frac{1}{n_i}\sum_{j=1}^{d} U_{ji} q_j q_j^T \tag{5-6}$$

其中 $n_i = \sum_{j=1}^{d} U_{ji}$ 是第i个独立成分的激活格点数，q_j为格林函数(3-4)的第j列。

每个协方差成分V_i并不是对角矩阵。考虑到部分 EEG 源并不在功能网络中或根本就无法被 fMRI 测量到，我们借用了多重稀疏先验(Friston et al., 2008)的策略：对功能网络外的其他区域进行稀疏采样。采样得到的格点j将根据其坐标找到它对侧脑的同质格点，也添加到样本集中。这样，每个样本j就有三个q_j：分别记为左脑区的q_j^{left}；右脑区的q_j^{right}；以及考虑到脑半球间功能同质性的$q_j^{both} = q_j^{right} + q_j^{left}$。$q_j^{both}$ 的引入对于相干源成像很有帮助。它们将用来构造稀疏先验$V_{k+j} = q_j q_j^T$

其中 k 为功能网络的个数。最终 NESOI 采用了两种形式的先验：$\mathrm{V}_1, \mathrm{V}_2, \ldots, \mathrm{V}_k$ 为本研究提出的功能网络；$\mathrm{V}_{k+1}, \mathrm{V}_{k+2}, \ldots$为多重稀疏先验。最后采用 ReML(restricted maximum likelihood)算法对该问题进行求解（NESOI 流程如图 5.1.1 所示）。

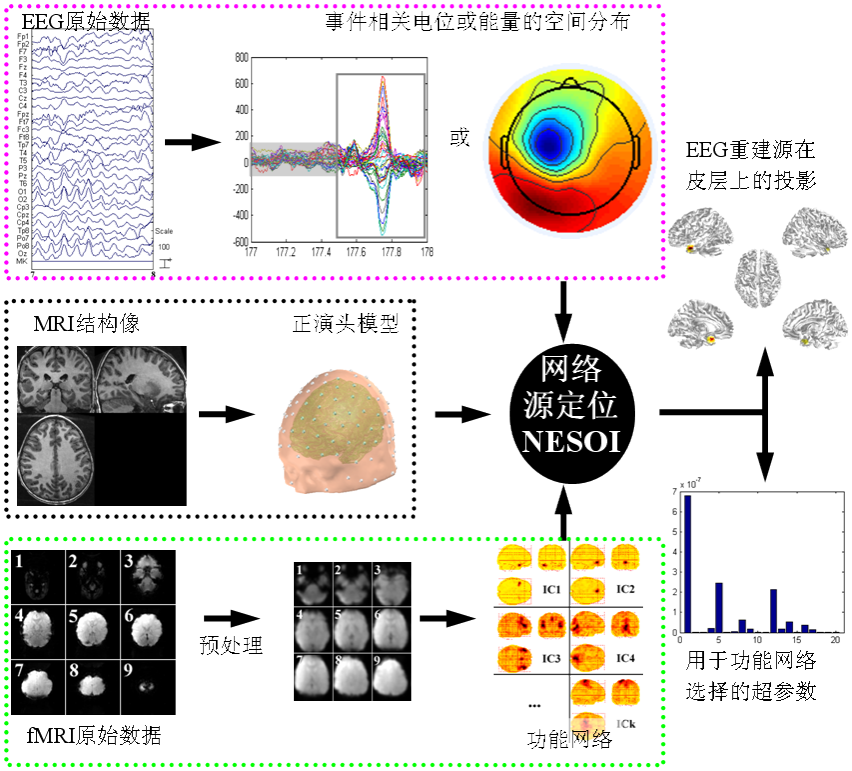


图 5.1.1 NESOI 的处理流程图。原始 EEG 数据经伪迹去除后，幅度或其他感兴趣特征被提取出来。同时，相应的 fMRI 数据通过预处理也被分解为空间独立成分。结构 MRI 将被用来构造 EEG 源定位的正演模型。NESOI 输出为神经电活动的源分布及刻画 fMRI 网络贡献的超参数。

5.1.2 FOCA

局部神经活动四维(时空)一致性(FOur-dimensional (spatio-temporal) Consistency of local neural Activities, FOCA)整合了局部的时空间信息。对于 fMRI 数据某一个体素及其邻近体素（26 个）的时间序列，FOCA 可由以下步骤计算得到（图 5.1.2）。时间相关系数 C_t 定义为局部体素间平均互相关系数(cross-correlation coefficients)，即

$$C_t = \left| \frac{\sum_{i<j}^{N} r_{ij}^t}{N} \right|; N = \frac{k(k-1)}{2} \tag{5-7}$$

其中 r_{ij}^t 为体素 i 与体素 j 时间序列间的皮尔逊相关系数，k 为局部的体素个数（27 个）。对于第 m 个时间点，相邻时间的局部空间相关系数定义为：

$$\overline{r}_m^s = \frac{r_{m,m-1}^s + r_{m,m+1}^s}{2} \tag{5-8}$$

其中 r 是 皮尔逊相关系数。然后所有时间点的平均空间相关系数(C_s)为：

$$C_s = \left| \frac{\sum_{m=1}^{N_t} \bar{r}_m^s}{N_t} \right| \tag{5-9}$$

其中 N_t 为时间点数。最后 FOCA 定义为时间相关系数与空间相关系数的乘积：

$$FOCA = C_t * C_s \tag{5-10}$$

然后根据以上公式计算每个体素的 FOCA 值即可得到全脑的 FOCA 图像。此外，每例被试的 FOCA 值将除以该被试全脑平均的 FOCA 值以降低个体差异的影响，即：

$$FOCA_{norm} = \frac{FOCA}{mean(FOCA)} \tag{5-11}$$

FOCA 指标的优点在于：1）FOCA 指标整合了局部脑区的时空间信息以灵活反应局部的自发脑活动。其中时间相关性反映了局部相邻体素的时间一致性，空间相关性反映了相邻时间点局部脑区活动状态的稳定性；2）FOCA 指标是一种数据驱动的指标，无须先验参数设置；3）FOCA 指标有着较好的可重复性。

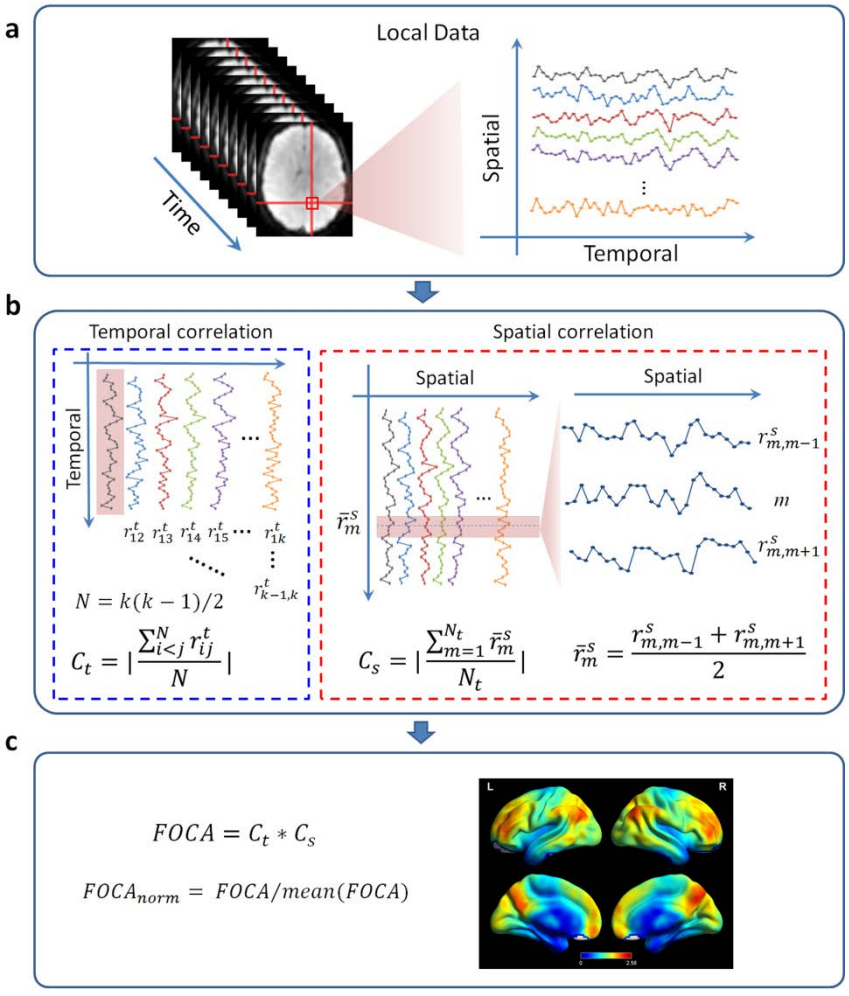


图 5.1.2：FOCA 计算流程图。**a**：某一个体素及其邻近体素（26 个）的时间序列；**b**：同时计算局部时间相关系数(C_t)与相邻时间的局部空间相关系数(C_s)；**c**: FOCA 即为以上两者的乘积即 $C_s \cdot C_t$，且每例被试的 FOCA 值将除以该被试全脑平均的

FOCA 值以降低个体差异的影响。

5.1.3 LMSA

局部多模态串行分析(local multimodal serial analysis, LMSA)强调了 EEG 与 fMRI 两模态融合的共性，降低了两模态融合的不确定性，缓解了血液动力学响应函数的变异和低信噪比问题。其计算原理如下（图 5.1.3）：

对于 fMRI 数据 $\mathbf{Y} \in R^{M\times N}$，其中 M 是时间点数，N 是体素个数，我们定义第 i 个时间序列 $y_i \in R^{M\times 1}$，及其邻近体素（26 个）的时间序列为 $\mathbf{Y}_i$。对于由 EEG 数据得到的延迟矩阵 $\mathbf{X}$（矩阵元素为匹配至 fMRI 时间尺度的癫痫放电起始时间）定义如下：

$$\mathbf{X}=\begin{bmatrix} x_1 & 0 & \cdots & 0 \\ x_2 & x_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_k & x_{k-1} & \dots & x_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ x_M & x_{M-1} & \dots & x_{M-k+1} \end{bmatrix} \tag{5-12}$$

其中 M 为 fMRI 时间点数，k 是延迟的时间点数。首先我们利用典型相关分析(canonical correlation analysis, CCA)最大化 $\mathbf{Y}_i$ and $\mathbf{X}$ 之间的相关性，即找到权值 $\mathbf{a}$、$\mathbf{b}$ 使得线性组合 $\mathbf{Y}_i*\mathbf{a}$、$\mathbf{X}*\mathbf{b}$ 之间相关系数最大。该问题可以用以下公式描述：

$$\begin{aligned} &\underset{\mathbf{a},\mathbf{b}}{maximize}\ \ \mathrm{Corr}_{\mathbf{Y}_i*\mathbf{a},\mathbf{X}*\mathbf{b}} \\ &subject\ to\ \ \mathrm{var}\left(\mathbf{Y}_i*\mathbf{a}\right)=\mathrm{var}\left(\mathbf{X}*\mathbf{b}\right)=\mathbf{1} \end{aligned} \tag{5-13}$$

其中 var (.) 为方差，$\mathrm{Corr}_{(.,.)}$ 为皮尔逊相关。然后，最大典型相关系数对应的典型变量 $v_i=\mathbf{X}*\pm\mathbf{b}_1$ 作为感兴趣的回归量，其中正负号取决于 $\mathbf{b}_1$ 中绝对值最大的元素。同时，权重 $\pm\mathbf{b}_1$ 即为估计出来的血液动力学响应函数。接着，第 i 个体素的激活值（对应于 v_i）由多元线性回归模型估计得到：

$$y_i=[v_i\ \mathbf{v}_{\mathrm{cov}}]*[\beta_i\ \beta_{\mathrm{cov}}]+\varepsilon \tag{5-14}$$

其中 i 表示第 i 个体素，β_i 与 β_{cov} 为回归系数，v_i 为 EEG 与 fMRI 最大相关系数对应的典型相关变量，$\mathbf{v}_{\mathrm{cov}}$ 为协变量矩阵（比如 fMRI 记录过程中的头动、线性漂移等干扰信号），ε 为残差。回归系数由最小二乘法估计得到，即

$$[\hat{\beta}_i \ \hat{\beta}_{\text{cov}}] = [v_i \ \mathbf{v}_{\text{cov}}]^{+} * y_i \tag{5-15}$$

其中$[.]^{+}$为伪逆运算。最后，在所有体素执行以上计算步骤即可得到全脑的激活图像$\hat{\beta} \in R^{N\times 1}$， 对应的 T 值图像由以下公式计算得到：

$$T = \frac{\hat{\beta}}{SE(\hat{\beta})} \tag{5-16}$$

其中$SE(\cdot)$为$\hat{\beta}$对应的标准差。

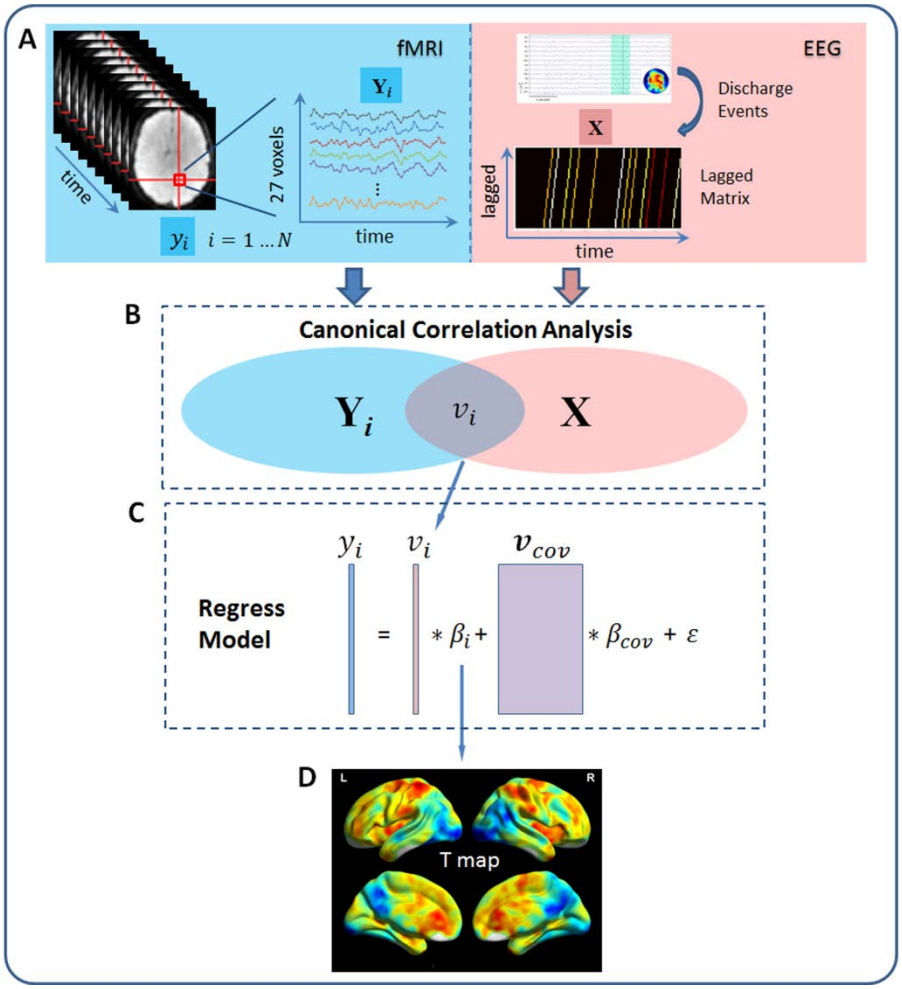


图 5.1.3：LMSA 计算流程图。A: 第 i 个体素及其相邻 26 个体素的时间序列由 fMRI 数据获取。放电起始时间对应的延迟矩阵 X, 由 EEG 获取得到；B: 典型相关分析用以最大化 EEG 与 fMRI 之间的相关性（即两者的交集），同时得到放电相关的典型变量 v_i； C: 激活值 β_i 由多元线性回归模型估计得到，其中 v_{cov} 为 fMRI 记录过程中的诸如头动、线性漂移等干扰信号；D: 在全脑执行以上步骤最终得到全脑的激活 T 值图像。

5.2 版权说明：

本软件版权属于电子科技大学生命科学与技术学院，神经信息教育部重点实验室。本软件为开源免费软件，但不得私自用于任何商业用途。

5.3 版本历史：

NIT v1.1 (20160512):

- ✓ fMRI 部分实现对 4D 图像数据（img/nii）的读取。
- ✓ 实现 fMRI 预处理、FOCA、干扰信号的去除等功能模块的并行计算。
- ✓ fMRI 预处理不需要安装 SPM8 工具包。相应 SPM8 函数已放至 NIT 工具中。
- ✓ fMRI 预处理每一步的具体参数在日志文件中存出。添加一个预处理流程 preprocess 3，即 realignment -> EPI normalise -> smooth。
- ✓ 修订预处理中 smooth 功能。可对指定图像文件进行平滑。
- ✓ 修订 preprocess 2（sliece timing -> Alignment -> T1Seg Normalise -> smooth）预处理时报错漏洞。且标准化图像显示结果为个体的标准化灰质分割模板和标准化后的功能像。
- ✓ 若预处理计算过程中中断，可以先手动删除报错步骤对应生成的文件夹，然后可从报错的步骤重新进行预处理计算。
- ✓ GLM 中自定义生成的 HRFs 存至 Matlab 工作空间。计算时采用 Matlab 工作空间的 HRF 变量。
- ✓ LMSA/GLM 计算前，对 fMRI 数据进行标准化（Global mean normalization）即 data = 100 * data/global mean。具体设置与 SPM8 保持一致。
- ✓ GLM 计算前，采用高通滤波去除 fMRI 低频噪声。截断区间(cut-off period in seconds)固定为 128s (‘dong_multi_regress.m’)。具体设置与 SPM8 保持一致。
- ✓ GLM 结果输出图像文件，头文件信息中 V0.pinfo 固定为[1;0;0], V0.dt 固定为[16,0]。
- ✓ fMRI 分析部分中的并行计算功能，适应 MATLAB 2010-2015 中的并行计算命令（MATLAB 2010-2014 并行计算命令为‘matlabpool’，MATLAB 2015 并行计算命令为‘parpool’）。
- ✓ 增加 EEG 分析工具包。主要实现对 EEG 特征的提取，其主要包括事件起始时间、能量谱以及 ERP 幅度。
- ✓ EEG 工具包实现对癫痫放电等感兴趣事件的标注功能（即在脑电数据中添加感兴趣事件）。
- ✓ EEG 工具包实现改参考，读取电极位置分布，ICA 分析以及数据显示等功能。
- ✓ 修订中英文使用说明。
- ✓ 修订优化程序。

NIT v1.0 (20150604):

主要实现功能：

- ✓ 基于 SPM8 实现 fMRI 原始数据的批量预处理。
- ✓ 实现对预处理 fMRI 数据中诸如头动，白质，脑脊液，线性漂移等干扰信号的批量去除。

- ✓ 并行计算功能连接密度（functional connectivity density）；
- ✓ 计算局部神经活动四维一致性指标（FOur dimensional (spatio-temporal) Consistency of local neural Activities，FOCA）；
- ✓ EEG-fMRI 多模态融合，其主要包括 1) 基于 fMRI 功能网络的脑电源定位分析 (fMRI-informed EEG analysis); 2) 基于 EEG 时间信息的 fMRI 融合分析 (EEG informed fMRI analysis).
- ✓ 实现对原始 MRI 数据（DICOM）进行识别分类。简单查看统计 T-map 阈值。

5.4 网络资源：

NIT 下载地址：
http://www.neuro.uestc.edu.cn/NIT.html

神经信息教育部重点实验室网站：
http://www.neuro.uestc.edu.cn/index.html

神经信息教育部重点实验室下载资源：
http://www.neuro.uestc.edu.cn/neuro/html/achievements/achievements.html

SPM 网站主页：
http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

SPM8 下载地址：
http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/

MRIcro 主页地址：
http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/

EEGLAB 主页地址：
http://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.html

(六) 致谢

1. 本软件初始版本主要谢钱昆硕士搭建编写。
2. 感谢 SPM、EEGLAB、MATLAB、MRIcro 等软件提供的参考及帮助。

(七) 参考文献

Bagshaw, A.P., et al., 2004. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. Hum Brain Mapp. 22**,** 179-92.

Biessmann, F., et al., 2011. Analysis of multimodal neuroimaging data. IEEE Rev Biomed Eng. 4**,** 26-58.

Dale, A.M., et al., 2000. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. Neuron. 26**,** 55-67.

Debener, S., et al., 2006. Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. Trends Cogn Sci. 10**,** 558-63.

Deshpande, G., et al., 2009. Integrated local correlation: a new measure of local coherence in fMRI data. Hum Brain Mapp. 30**,** 13-23.

Dong, L., et al., 2014. Simultaneous EEG-fMRI: Trial level spatio-temporal fusion for hierarchically reliable information discovery. Neuroimage. 99**,** 28-41.

Dong, L., et al., 2015a. Spatiotemporal consistency of local neural activities: A new imaging measure for functional MRI data. J Magn Reson Imaging. 42**,** 729-36.

Dong, L., et al., 2015b. Local Multimodal Serial Analysis for Fusing EEG-fMRI: A New Method to Study Familial Cortical Myoclonic Tremor and Epilepsy. Autonomous Mental Development, IEEE Transactions on. PP**,** 1-1.

Friston, K., et al., 2008. Multiple sparse priors for the M/EEG inverse problem. Neuroimage. 39**,** 1104-20.

Friston, K.J., et al., 1996. Movement-related effects in fMRI time-series. Magn Reson Med. 35**,** 346-55.

Friston, K.J., 2009. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. Science. 326**,** 399-403.

Gotman, J., Pittau, F., 2011. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. Epilepsia. 52 Suppl 4**,** 38-42.

Harrison, L.M., et al., 2007. Diffusion-based spatial priors for imaging. Neuroimage. 38**,** 677-95.

Huster, R.J., et al., 2012. Methods for Simultaneous EEG-fMRI: An Introductory Review. J Neurosci. 32**,** 6053-60.

Laufs, H., 2012. A personalized history of EEG-fMRI integration. Neuroimage. 62**,** 1056-67.

Lei, X., et al., 2010. A parallel framework for simultaneous EEG/fMRI analysis: methodology and simulation. Neuroimage. 52**,** 1123-34.

Lei, X., et al., 2011. fMRI functional networks for EEG source imaging. Hum Brain Mapp. 32**,** 1141-60.

Mantini, D., et al., 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 104**,** 13170-5.

Moosmann, M., et al., 2003. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. Neuroimage. 20**,** 145-58.

Murta, T., et al., 2014. Electrophysiological correlates of the BOLD signal for EEG-informed fMRI. Hum Brain Mapp.

Phillips, C., Rugg, M.D., Fristont, K.J., 2002. Systematic regularization of linear inverse solutions of the EEG source localization problem. Neuroimage. 17**,** 287-301.

Power, J.D., et al., 2014. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. Neuroimage. 84**,** 320-41.

Rosa, M.J., Daunizeau, J., Friston, K.J., 2010. EEG-fMRI integration: a critical review of biophysical modeling and data analysis approaches. J Integr Neurosci. 9**,** 453-76.

Strobel, A., et al., 2008. Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: a simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. Neuroimage. 40**,** 869-83.

Tomasi, D., Volkow, N.D., 2010. Functional connectivity density mapping. Proc Natl Acad Sci U S A. 107**,** 9885-90.

Tomasi, D., Volkow, N.D., 2011. Functional connectivity hubs in the human brain. Neuroimage. 57**,** 908-17.

Zang, Y., et al., 2004. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. Neuroimage. 22**,** 394-400.