

静息态功能连接特异性与机器学习的癫痫定侧

宋子博^{1,2} 葛曼玲^{1,2} 付晓璇^{1,2} 陈盛华^{1,2*} 郭志彤^{1,2} 张其锐³ 张志强^{3*}

¹(河北工业大学省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室 天津 300130)

²(河北工业大学河北省电磁场与电器可靠性重点实验室 天津 300130)

³(南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院医学影像科 江苏 南京 210002)

摘要 为探索癫痫发作侧的脑功能影像标记,提出静息态功能磁共振的功能连接特异性模型和有监督机器学习联合方案。选取20名结构影像提示发作侧的颞叶癫痫患者(均分左、右两组)和142名健康人;以健康人为参照,构建功能连接特异性模型,为每位患者每个脑区功能连接打分;统计分析左右组间打分值差异显著性,获得对发作侧敏感的标志性脑区;以其打分值为特征向量输入到概率神经网络实现定侧并使用交叉验证。结果显示,对发作侧敏感的功能影像学标记在杏仁核、中央旁小叶等6个脑区,分类准确率达90.0%,高于目前机器学习辅助癫痫研究水准。

关键词 静息态功能磁共振 功能连接特异性 概率神经网络 颞叶癫痫 发作侧

中图分类号 TP391

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.1000-386x.2024.08.010

COMBINING RESTING-STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY SPECIFICITY AND MACHINE LEARNING TO LOCALIZE PAROXYSMAL SIDE OF EPILEPTIC PATIENTS

Song Zibo^{1,2} Ge Manling^{1,2} Fu Xiaoxuan^{1,2} Chen Shenghua^{1,2*} Guo Zhitong^{1,2} Zhang Qirui³ Zhang Zhiqiang^{3*}

¹(State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

²(Key Laboratory of Electromagnetic Field and Electrical Apparatus Reliability of Hebei Province, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

³(Department of Medical Imaging, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/General Hospital of Eastern Theater, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract To explore the functional brain imaging markers of epileptic seizure side, a joint scheme of functional connectivity specificity modeling and supervised machine learning with resting-state functional magnetic resonance is proposed. Twenty temporal lobe epilepsy patients with structural images suggestive of the seizure side (equally divided into left and right groups) and 142 healthy individuals were selected. We used healthy individuals as reference, and a functional connectivity specificity model was constructed to score the functional connectivity of each brain region for each patient. The significance of the difference in scoring values between the left and right groups was statistically analyzed to obtain the landmark brain regions that were sensitive to the seizure side. The scoring values were used as a feature vector inputted into a probabilistic neural network to achieve the fixation of the side and cross validation was used. The results show that: functional imaging markers sensitive to the ictal side are in six brain regions, including the amygdala and paracentral lobule, with a classification accuracy of 90.0%, which is higher than the current level of machine learning-assisted epilepsy research.

Keywords Resting-state functional magnetic resonance Functional connectivity specificity Probabilistic neural network Temporal lobe epilepsy Seizure lateralization

收稿日期:2021-02-03。国家自然科学基金项目(81871345);河北省自然科学基金项目(E2019202019)。宋子博,硕士生,主研领域:生物电磁学。葛曼玲,教授。付晓璇,博士。陈盛华,博士。郭志彤,硕士生。张其锐,博士。张志强,博士。

0 引言

癫痫是大脑神经元群突发性异常放电,导致中枢神经系统功能异常的一种慢性疾病,颞叶癫痫(Temporal Lobe Epilepsy, TLE)是最常见类型,且大多为难治性癫痫,手术切除病灶是最有效的治疗手段,而术前精准地评估 TLE 发作侧和致病灶可在很大程度上决定手术的治疗效果^[1-2]。

现代脑影像技术的发展为发掘人类脑功能活动提供了有效工具^[3],静息态功能磁共振成像(resting state functional Magnetic Resonance Imaging, rfMRI)技术在癫痫患者放电区域、治疗效果评估、癫痫发作定侧方面有很好的应用前景^[4]。静息状态下功能连接可以代表大脑内在脑组织之间活动^[5-6]。脑功能连接特异性分析是提取老化或疾病的功能影像学标记常用手段。如,可以健康青年人为参照,可提取老年人脑老化的功能影像学标记^[7]。再如,疾病会引起大脑局部功能连接异于常人,因此,可以健康人为参照,利用 rfMRI 定位疾病引起的功能异常脑区,为精神分裂症、癫痫、阿尔茨海默病和抑郁症等神经精神疾病诊疗提供辅助依据^[8]。

机器学习有助于更好地理解复杂病因。将影像学标记输入到机器学习模型中,可对疾病进行有效判断和预测。例如, Tian 等^[9]结合 rfMRI 数据和机器学习来检测帕金森病人异常脑区;还有刘宁等^[10]利用条件深度卷积生成式对抗网络扩充抑郁症 rfMRI 数据,结合特征选择方法提高抑郁症的分类正确率。此外,在样本量较少情况下,机器学习预测结果可能会变得不够精确,但是收集大量临床数据存在诸多限制,在此情况下,如何准确提取数据特征以及客观评价预测结果变得很重要。

为此,本文试图以健康人为参照,构建为个体患者脑功能连接打分的计算模型,提取特异于癫痫患者发作侧的功能影像学脑区标记,并采用适用于小样本机器学习算法和结果评估方法对患者进行定侧和评估,这里选择在小样本分类问题上具有优势的 PNN(Probabilistic Neural Network)预测模型^[11]以及留一交叉验证(Leave-One-Out Cross-Validation, LOOCV)评估方法。其中健康人尽量采用较大样本量,做好患者的参照基础,在此,选取了西南大学成人寿命数据集,且年龄段与患者的相当。由于 PNN 是有监督学习模型,需要在正确标注的样本上运行,本文借助结构 MRI 提示海马为阳性的发作侧信息进行预测。

实验结果表明:本文提出的研究方案可较为有效

地提取对发作侧敏感的功能影像标记,获得较好的定侧效果,可为 TLE 患者术前评估作辅助参考,为 rfMRI 应用于 TLE 患者定侧提供一种无损、高效便捷的方法。

1 数据来源及预处理

1.1 实验数据

1) 癫痫患者组。本实验中, TLE 患者数据来自南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院医学影像科。20 名 TLE 患者(男 9 例,女 11 例),年龄区间在 19~33 岁,平均年龄 25.75 岁。患者接受了常规的术前评估以定位癫痫放电区域。其中结构 MRI 提示患者海马阳性的发作侧,左、右各 10 例,记作左侧组和右侧组,平均每月发作次数为 7.4 次。

采用 3.0T Siemens Trio MRI 扫描仪,使用梯度回波平面成像(GRE-EPI)序列, TR = 2 000 ms, TE = 30 ms, 翻转角度为 90°, 矩阵大小为 64 × 64, 扫描视野 240 mm × 240 mm, 层厚 4.00 mm, 层间距 0.40 mm。每次采集 500 个时间点,每例患者连续采集 2 次。本研究经患者知情同意,并获得南京军区南京总医院医学伦理委员会批准。

2) 健康人组。选取了 142 名年龄在 19~37 岁之间的健康人。数据来自公开的西南大学成人寿命数据集(SALD),平均年龄 25.77 岁。符合下述 5 个质量控制标准:(1)符合 MRI 相关排除标准,包括幽闭恐怖、金属植入物、梅尼埃氏综合征、近 6 个月内有晕倒史;(2)目前无精神疾病或神经系统疾病;(3)在扫描前三个月内没有使用精神类药物;(4)没有怀孕;(5)没有头部外伤史。

采用 3.0T Siemens Trio MRI 扫描仪,使用梯度回波平面成像(GRE-EPI)序列获得 242 个连续全脑静止状态功能图像的 8 分钟扫描,该序列具有以下参数:slices = 32, TR = 2 000 ms, TE = 30 ms, 翻转角度为 90°, 视野(FOV) = 220 × 220 mm, 层厚 3.00 mm, 层间距 1.00 mm。数据集收集已获得每位参与者知情书面同意。

1.2 数据预处理

rfMRI 数据预处理使用 FMRIB 软件库 FSL 工具进行。处理流程和质量监督在哈佛医学院 Martinos 影像学中心完成,处理平台 CPU 为 Intel Xeon Silver 4112 × 16, 64 核心,操作系统 Centos 7.6,每个被试者的数据耗费时间为 10~20 h。

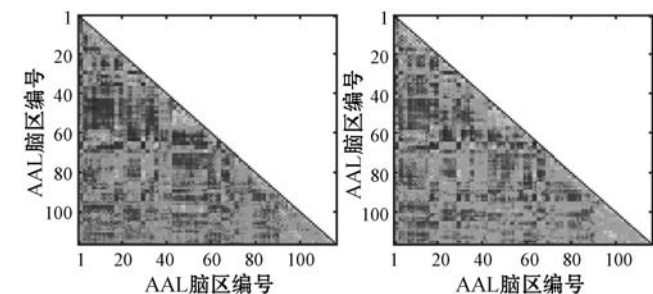
首先,删除前 4 个采集数据,以便使信号稳定;然

后,时间层校正和头动矫正;配准到 MNI 标准空间 (MNI152)重新采样到 2 mm 体素大小,实现非线性归一化;再进行带通滤波(保留 0.01 ~ 0.08 Hz)和全脑信号的回归。最后,使用 MATLAB 支持的 DPARBI 工具箱将预处理后数据投射到 AAL(Anatomical Automatic Labeling)进行分区以参与后处理计算,共获得解剖自动标记图谱的 116 个脑区(包括大脑脑区 90 个,小脑脑区 26 个)^[12],数据投射在 Windows 10 操作系统上进行,每个被试者的数据耗费时间二十分钟左右。

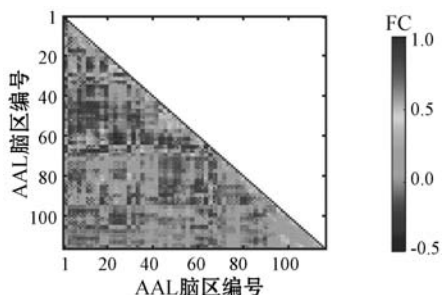
2 研究方法

在 rfMRI 研究中,通过将相关区域内所有脑区进行空间平均,再将每个脑区信号与大脑中所有其他脑区信号进行相关分析,从而获得全脑功能连接图是研究大脑活动的常用方法^[13]。

对患者和健康人分别做平均功能连接的群组分析,结果如图 1 所示(功能连接为对称矩阵,所以只展示下三角部分)。



(a) 左侧海马结构像阳性患者 (b) 右侧海马结构像阳性患者



(c) 健康人

图1 皮尔逊功能连接群组分析

由图 1 可见,若直接对比健康人功能连接图,患者功能连接群组分析很难准确准发作侧标志性脑区,显然,功能连接的群组分析在定侧上有缺陷。本文提出研究方案如图 2 所示,在 rfMRI 数据预处理后,获得功能连接矩阵,输入到特异性分数模型中;经过组间对比运算,结合 t 检验提取对发作侧敏感的标志性脑区,并将其特异性评分作为特征向量输入至 PNN 模型;最后,利用 PNN 预测 TLE 患者的发作侧。

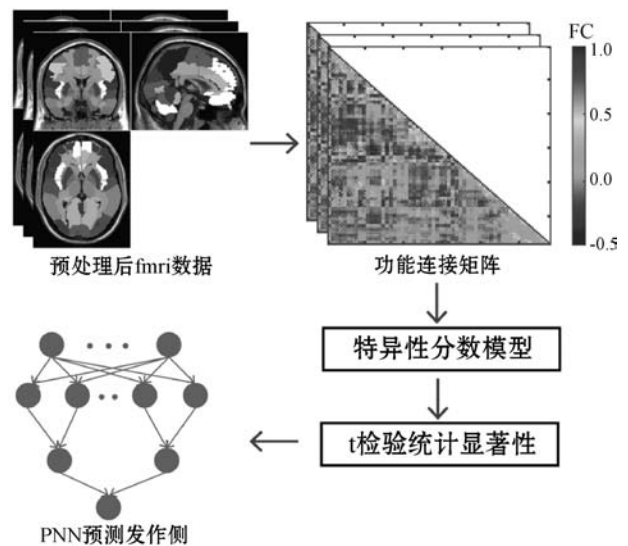


图2 rfMRI 功能连接特异性分数模型和机器学习联合的研究方案

2.1 功能连接特异性分数模型

作为分析功能连接的方法之一,皮尔逊相关能够描述两个变量之间紧密程度。通过观察皮尔逊相关系数(Pearson correlation coefficient)(介于 -1 与 +1 之间),可以判别信号之间是正相关还是负相关,皮尔逊相关系数绝对值越大,表明相关脑区之间的功能关系越强^[14]。

单个 TLE 患者大脑功能连接特异性分数 CDS (Connectional Distinctiveness Score)表示为:

$$C_{DS,s,i} = \frac{1}{N} \sum_{p=1}^N (1 - \text{corr}(f_{s,i}, f_{p,i})) \quad (1)$$

式中: $f_{s,i}$ 是第 s 个 TLE 患者的第 i 个脑区与患者本人所有脑区之间的功能连接向量; $f_{p,i}$ 是第 p 个健康人的第 i 个脑区与健康人本人所有脑区之间的功能连接向量; N 代表健康人的数量,本文 $N = 142$; $C_{DS,s,i}$ 即第 s 个 TLE 患者在第 i 个脑区的功能连接特异性分数,为 1×116 的矩阵。

为了观察健康人功能连接特异性分数特性,又计算了 142 个健康人之间的 C_{DS} ,得到了 142 个 1×116 的矩阵,将得到的矩阵对人数取平均, N 个健康人在第 i 个脑区的 CDS 平均值为:

$$m_{\text{ean_CDS}_i} = \frac{1}{N} \sum_{p=1}^N C_{DS,p,i} \quad (2)$$

$m_{\text{ean_CDS}_i}$ 是能够描述健康人组在第 i 个脑区平均的统计量,反映的是健康人群组 CDS 平均水平。

利用标准差原理,得到单个脑区功能连接特异性分数在健康人样本中分布,表示为:

$$s_{\text{td_CDS}_i} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{p=1}^N (C_{DS,p,i} - m_{\text{ean_CDS}_i})^2} \quad (3)$$

式中: $s_{id_CDS_i}$ 表示 N 个健康人在第 i 个脑区 CDS 标准差, 为 1×116 矩阵。它反映了健康人组内个体间在第 i 个脑区 CDS 离散程度, 其值越小, 说明健康人组在第 i 个脑区 CDS 分布越集中。

对于 TLE 患者 s , 通过对比该患者 CDS 与健康人群组的 CDS 分布, 即可得到第 s 个患者在脑区 i 处对 CDS 的特异性评分 $Z_{s,i}$:

$$Z_{s,i} = \frac{1}{s_{id_CDS_i}} (C_{DS_{s,i}} - m_{ean_CDS_i}) \quad (4)$$

该特异性评分可客观地评价单个 TLE 患者在大脑各个脑区功能连接相比健康人群的特异程度, 其绝对值越大, 偏离健康人群的程度就越大, 功能异常的可能性越大, 反之亦然。对 20 个 TLE 患者求得 20 个 1×116 的矩阵。

2.2 标志性脑区的提取

在左侧组和右侧组的组内功能连接特异性评分取平均, 接着组间作差, 利用差值在组水平上评估功能连接。即差值代表不同发作侧患者之间相对健康人群脑区之间偏差程度的不同, 脑区上差值的绝对值越大, 代表组水平间此脑区特异性越强。取特异性较强的脑区再做组间的独立样本 t 检验 (显著性水平 $\alpha = 0.05$), 分析其显著性水平, 然后从中选取 P 值小于 α 的脑区为标志性脑区。即标志性脑区同时符合组水平上特异性较强和具有统计学意义两个特点。

2.3 概率神经网络

概率神经网络 (PNN)^[15] 最早在 1989 年由 Specht 博士提出, 是将统计学原理和前馈神经网络结合的一种神经网络模型。PNN 基于贝叶斯最小风险准则, 且属于有监督学习的机器学习算法, 具有易于实现、收敛速度快、容错性好、分类结果对基函数形式不敏感、准确度高等优点, 分类器在样本量较少时仍有良好性能, 适用于本实验中患者数据集。

1) 训练和预测。将左侧组和右侧组 TLE 患者标志性脑区功能连接特异性评分分别标记第 1 类和第 2 类, 再将其转换为特征向量, 两组各随机选取 6 个样本, 共 12 个样本作为训练集; 每组剩下 4 个样本, 共 8 个样本构成测试集。

然后把训练集和测试集输入到 PNN 中。随着在训练过程中网络自动调整权值, 训练集中预测类别会越来越接近真实类别。测试过程即利用训练集训练好的网络对测试集里样本类别进行预测, 再观察测试集预测结果与真实结果是否一致。

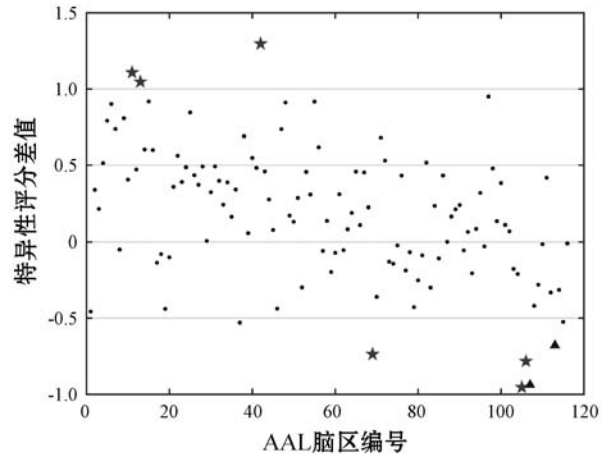
2) 留一交叉验证。在样本比较少的情况下, 为了

从有限的数据库中尽可能多地获取有效信息, 从多个角度学习样本, 避免陷入局部极值, 使所有样本得到尽可能多的学习, 从而测试所构建的功能连接特异性分数模型的可靠性, 在此使用留一交叉验证 (LOOCV) 法, 然后观察分类准确度。

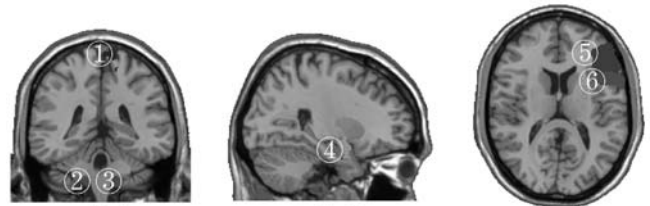
3 实验结果与分析

3.1 功能连接特异性分数分析

患者功能连接特异性分析如图 3 所示。将每位患者各个脑区功能连接特异性评分形成对应于每个脑区的数据集, 对患者求平均, 获得每个脑区的组间评分差值。从图 3(a) 可以看出, 在岛盖部额下回 (AAL11)、三角部额下回 (AAL13)、杏仁核 (AAL42)、中央旁小叶 (AAL69)、部分小脑脑区 (AAL105、AAL106、AAL107、AAL113) 共 8 个脑区功能连接特异性评分的差异显著。



(a) 脑区功能连接特异性评分组间差值



- 冠状位 矢状位 轴状位
- ① 中央旁小叶 (AAL69) ④ 杏仁核 (AAL42)
② 小脑 (AAL106) ⑤ 三角部额下回 (AAL113)
③ 小脑 (AAL105) ⑥ 岛盖部额下回 (AAL11)

(b) 对发作侧敏感的标志性脑区位置

图 3 功能连接特异性分析

再做 t 检验统计其显著性, 发现只有其中 6 个脑区 (岛盖部额下回、三角部额下回、杏仁核、中央旁小叶、部分小脑脑区 (AAL105、AAL106)) 的功能连接特异性评分组间统计显著性 P 值小于 α 值, 即 0.05, 说明这些脑区的功能连接特异性评分具有统计学意义,

可以认为这些脑区为对发作侧敏感的标志性脑区(在图 3(a)中用五角星标出)。也就是说,共有 6 个对发作侧敏感的标志性脑区,用 RESTplus 工具箱标记出标志性脑区在人脑中的位置,如图 3(b)所示。

将功能连接特异性评分差异显著的 8 个脑区评分差值的绝对值及组间评分差异统计 P 值列出(按照 P 值升序排列),如表 1 所示。可以看出,标志性脑区的 P 值皆小于 0.05,而 AAL107 脑区的 P 值为 0.061, AAL113 脑区的 P 值为 0.204,两者 P 值皆大于 α ,所以,不认为这两个脑区是对发作侧敏感的标志性脑区(在图 3(a)中用三角形标出)。

表 1 特征脑区功能连接特异性评分组间显著性差异统计

特征脑区	组间差值的绝对值	P 值
AAL13(三角部额下回)	1.05	0.005
AAL11(岛盖部额下回)	1.11	0.006
AAL42(杏仁核)	1.30	0.010
AAL105(小脑脑区)	0.95	0.018
AAL69(中央旁小叶)	0.74	0.038
AAL106(小脑脑区)	0.78	0.048
AAL107(小脑脑区)	0.93	0.061
AAL113(小脑脑区)	0.67	0.204

图 4 显示了两组中每位患者在标志性脑区的功能连接特异性评分,表明:左侧和右侧两组评分偶尔会有所交集,但整体上具有显著差异,即功能连接特异性分数模型在标志性脑区能够凸显出侧别的组间差异。

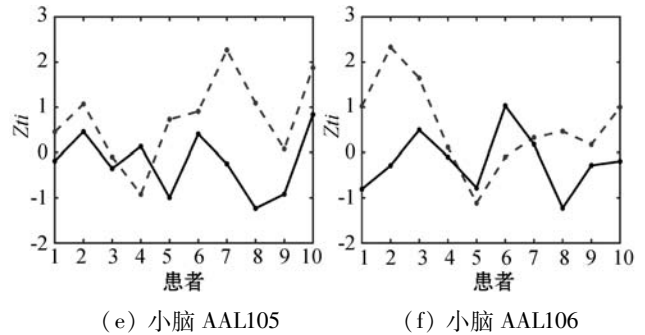
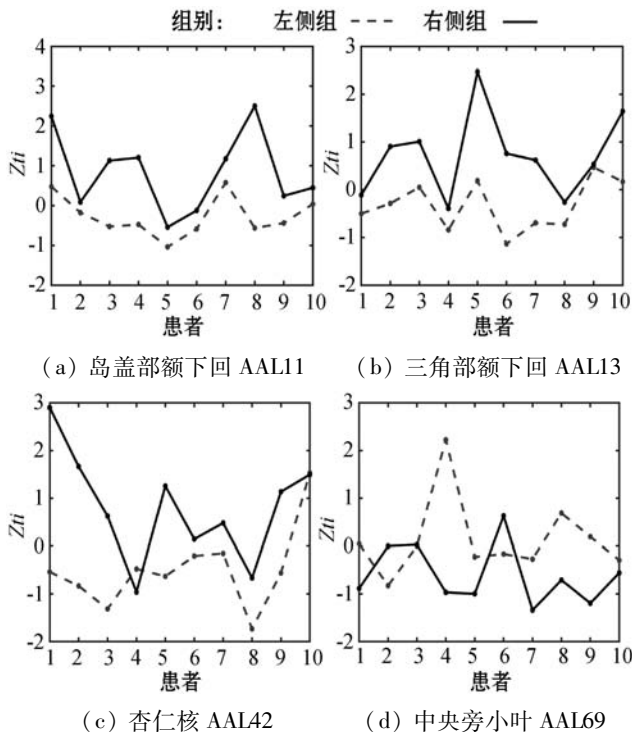


图 4 六个标志性脑区的功能连接特异性评分在两组患者中的分布

综上所述,由功能连接特异性分数模型组间统计分析,共有 6 个标志性脑区对发作侧敏感,即杏仁核、岛盖部额下回、三角部额下回对发作侧的敏感程度非常高;其次,中央旁小叶和部分小脑区域(AAL105、AAL106)较高。

3.2 PNN 模型对发作侧的预测

将标志性脑区功能连接特异性评分构成特征向量后输入到 PNN 中训练和测试,如图 5 所示。在测试集 8 位患者中,有 7 个预测正确,准确率达到 87.5%,特异性 80%,灵敏度 100%。说明:功能连接特异性分数模型结合小样本机器学习方法在预测发作侧上具有较高精度。

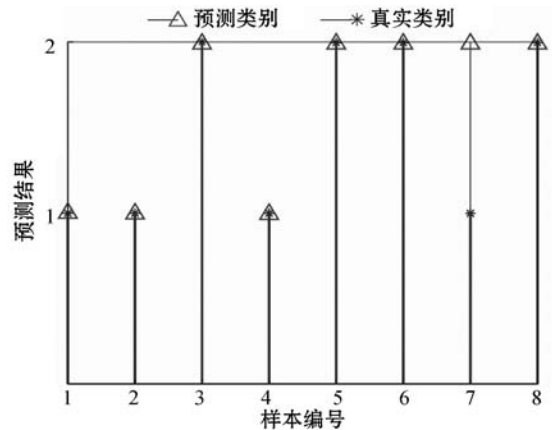


图 5 PNN 模型分类准确率

再进行留一交叉验证,将最后测试结果取平均值,如表 2 所示(L 和 R 分别代表左侧组和右侧组),分类准确率为 90.0%,特异性 90.0%,灵敏度 90.0%。由此可见,PNN 模型分类结果较为理想而且稳定。

表 2 分类结果

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
实际类别	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
预测类别	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R
编号	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
实际类别	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
预测类别	R	R	R	L	R	R	R	R	R	R

为了进一步体现本文方法的有效性,表3对比了本文与其他文献的分类结果。

表3 本文与其他方法分类结果的对比(%)

文献	特异性	灵敏度	分类准确率
文献[16]	90.0	79.0	83.0
文献[17]	76.5	76.0	76.2
文献[18]	80.0	86.0	83.3
文献[19]	—	—	76.0
本文	90.0	90.0	90.0

可以看出,在TLE患者病灶定侧的研究中,Barron等^[16]计算感兴趣区域的费舍尔矩阵衡量功能连接强度,根据判别分析分类左右TLE发作组,使用交叉验证评估模型结果,灵敏度较低;Jin等^[17]基于静息态功能连接,使用t检验统计选取功能节点,包括右额下回的三角形部分和左额下回的盖区等,分类左右发作侧各23名TLE患者,存在分类准确度不高的问题;Yang等^[18]构建了特征空间,使用随机森林选取特征,再利用SVM进行分类左右发作侧TLE患者(左侧7例,右侧5例),同样使用留一交叉验证法验证结果,灵敏度较高,但是准确率同样不高;Kerr等^[19]开发计算机辅助诊断工具,基于FDG的PET扫描数据区分左右发作侧TLE患者,没有采用特异性等指标评估结果。

综上所述,联合rfMRI功能连接特异性分数模型和机器学习方法能够较为准确地预测发作侧。

4 讨论

对TLE患者rfMRI研究报告指出:脑功能连接的变化可以为TLE患者的临床评估提供参考信息^[20]。2008年,许新梅等^[21]利用rfMRI通过以健康人脑区功能连接为参照,探讨了16名TLE患者相对于健康人存在功能连接差异的脑区,这与本文参照健康人,构建的特异性分数模型发现对发作侧敏感的标志性脑区异曲同工,也从侧面印证了本文提出的功能连接特异性模型可行性。

2010年,Bettus等^[22]探讨了rfMRI功能连接在个体水平上对内侧颞叶癫痫(MTLE)患者致病区定侧和定位进行了研究,发现发作侧对侧的杏仁核区功能连接明显增强;2013年,Morimoto等^[23]试图将颞叶前叶白质异常信号作为TLE发作侧性指标,在3D-DIR检测到杏仁核前高信号,与本文杏仁核区特异性评分差别最高有类似结果。此外,形态结构分析可以作为研究脑内连接模式的一种工具,两者之间存在一定的关

系^[24];而Bernhardt等^[25]观察到TLE患者皮层双侧额中央变薄,包括额上回、中回和内侧额回、中央旁小叶和对侧枕颞内侧区等,在癫痫病灶对侧,枕颞回内侧皮质变薄。脑电图和神经影像学研究等说明包括皮层、皮层下区域、海马、杏仁核、额叶和顶叶等区域在内,都可能是引发癫痫放电或促成其传播的原因^[26]。除此之外,小脑和顶叶等区域白质连接强度也被认为可以作为区分左右侧海马硬化的内侧TLE标志^[27]。

本文通过给每位患者每个脑区功能连接打分的方式获得了对发作侧敏感的功能影像学标记脑区,与近年在结构像和功能像研究结果存在很大交集,并可达到准确率90.0%,灵敏度90.0%,特异性90.0%,高于近年的分类水平。

5 结语

本文构造静息态功能磁共振成像的颞叶癫痫患者功能连接特异性分数模型,可提取对患者发作侧敏感的功能影像学标志性脑区,即岛盖部额下回、三角部额下回、杏仁核、中央旁小叶甚至小脑共6个脑区,并以这些脑区功能特异性评分作为特征向量输入到有监督概率神经网络模型预测发作侧,可以较为有效地识别颞叶癫痫患者发作侧,证实所构建模型应用于癫痫定侧的可行性和准确性。

参考文献

- [1] Boling W. Surgical considerations of intractable mesial temporal lobe epilepsy[J]. Brain Sciences, 2018, 8(2): 35.
- [2] Kumar A, Valentín A, Humayon D, et al. Preoperative estimation of seizure control after resective surgery for the treatment of epilepsy[J]. Seizure, 2013, 22(10): 818–826.
- [3] 柯铭, 曹黎. CLM相继故障模型在正常人静息态fMRI脑网络上的研究[J]. 计算机应用与软件, 2018, 35(2): 65–68, 85.
- [4] Dumlu S, Ademoglu A, Sun W. Investigation of functional variability and connectivity in temporal lobe epilepsy: A resting state fMRI study[J]. Neuroscience Letters, 2020, 733: 135076.
- [5] Chang C, Glover G. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI[J]. NeuroImage, 2010, 50(1): 81–98.
- [6] 李楠, 张芳芳. fMRI在注意缺陷多动障碍症的应用[J]. 计算机应用与软件, 2019, 36(3): 121–125.
- [7] Meunier D, Achard S, Morcom A, et al. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks[J]. NeuroImage, 2009, 44(3): 715–723.
- [8] Liu Y, Admon R, Mellem M, et al. Machine learning iden-

- tifies large-scale reward-related activity modulated by dopaminergic enhancement in major depression[J]. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2020, 5(2):163–172.
- [9] Tian Z, Qian L, Fang L, et al. Frequency-specific changes of resting brain activity in Parkinson's disease: A machine learning approach[J]. *Neuroscience*, 2020, 436:170–183.
- [10] 刘宁, 杨剑. 生成式对抗网络在抑郁症分类中的应用[J]. *计算机应用与软件*, 2018, 35(6):163–168, 233.
- [11] Mao K, Tan K, Ser W. Probabilistic neural-network structure determination for pattern classification[J]. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 2000, 11(4):1009–1016.
- [12] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. *NeuroImage*, 2002, 15(1):273–289.
- [13] Hlinka J, Paluš M, Vejmelka M, et al. Functional connectivity in resting-state fMRI: Is linear correlation sufficient? [J]. *NeuroImage*, 2011, 54(3):2218–2225.
- [14] Sakkalis V. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2011, 41(12):1110–1117.
- [15] Specht D. Probabilistic neural networks [J]. *Neural Networks*, 1990, 3(1):109–118.
- [16] Barron D, Fox P, Pardoe H, et al. Thalamic functional connectivity predicts seizure laterality in individual TLE patients: Application of a biomarker development strategy[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2015, 7:273–280.
- [17] Jin S, Chung C. Electrophysiological resting-state biomarker for diagnosing mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsy Research*, 2017, 129:138–145.
- [18] Yang Z, Jeiran C, David R, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on resting-state functional magnetic resonance imaging and machine learning[J]. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6:184.
- [19] Kerr W, Nguyen S, Cho A, et al. Computer-aided diagnosis and localization of lateralized temporal lobe epilepsy using interictal FDG-PET[J]. *Frontiers in Neurology*, 2013, 4:31.
- [20] Cataldi M, Avoli M, Villers-Sidani E. Resting state networks in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12):2048–2059.
- [21] 许新梅, 王惠南, 卢光明, 等. 颞叶癫痫病“默认模式”的 fMRI 研究[J]. *生物物理学报*, 2008(2):139–144.
- [22] Bettus G, Bartolomei F, Confort-Gouny S, et al. Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2010, 81(10):1147–1154.
- [23] Morimoto E, Kanagaki M, Okada T, et al. Anterior temporal lobe white matter abnormal signal(ATLAS) as an indicator of seizure focus laterality in temporal lobe epilepsy: comparison of double inversion recovery, FLAIR and T2W MR imaging[J]. *European Radiology*, 2013, 23:3–11.
- [24] Rykhlevskaia E, Gratton G, Fabiani M. Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: A review[J]. *Psychophysiology*, 2008, 45(2):173–187.
- [25] Bernhardt B, Worsley K, Besson P, et al. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesio-temporal connectivity and cortical atrophy[J]. *NeuroImage*, 2008, 42(2):515–524.
- [26] Spencer S. Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(3):219–227.
- [27] 安杰. 应用机器学习方法对内侧颞叶癫痫患者全脑白质的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2014.
- ~~~~~
- (上接第 45 页)
- [10] Cao N, Lin C, Zhu Q, et al[J]. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 24(1):23–33.
- [11] Scheepens R, Hurter C, Wetering H V, et al. Visualization, selection, and analysis of traffic flows[J]. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 2016, 22(1):379–388.
- [12] Bleifu T, Bornemann L, Kalashnikov D V, et al. DBChEx: Interactive exploration of data and schema change[C]//*Conference on Innovative Data Systems Research*, 2019.
- [13] Wijik J, Selow E R. Cluster and calendar based visualization of time series data[C]//*IEEE Symposium on Information Visualization*, 1999:4–9.
- [14] Andrienko G, Andrienko N, Bremm S, et al. Space-in-time and time-in-space self-organizing maps for exploring spatio-temporal patterns[J]. *Computer Graphics Forum*, 2010, 29(3):913–922.
- [15] Doraiswamy H, Ferreira N, Damoulas T, et al. Using topological analysis to support event-guided exploration in urban data[J]. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 2014, 20(12):2634–2643.
- [16] Andrienko G, Andrienko N, Chen W, et al. Visual analytics of mobility and transportation: State of the art and further research directions [J]. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 2017, 18(8):2232–2249.
- [17] Andrienko N, Andrienko G, Gatalsky P. Exploratory spatio-temporal visualization: An analytical review[J]. *Journal of Visual Languages & Computing*, 2003, 14(6):503–541.
- [18] Luxburg U. A tutorial on spectral clustering[J]. *Statistics and Computing*, 2004, 17(4):395–416.