

人脑默认网络方向图：基于 7TfMRI 的动态因果模型 *

张献昌^{1,2)} 薛 蓉^{1,2,3)**} 左真涛^{1,2)**}

⁽¹⁾ 中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京磁共振脑成像中心, 北京 100101;

⁽²⁾ 中国科学院大学, 北京 100049; ⁽³⁾ 北京脑重大疾病研究院, 北京 100069

摘要 近年来, 默认网络是认知神经科学领域的研究热点之一, 已有研究报告它可能参与了多种认知活动, 而且某些精神疾病也与其异常活动相关。但默认网络内主要脑区之间的有向连接关系(有效连接模式)尚不明确。本研究使用国际前沿的谱动态因果模型算法, 基于 7T 高分辨率静息态功能磁共振数据, 对默认网络 4 个核心脑区之间的有效连接模式进行了探索。实验结果发现, 默认网络内后扣带回接受内侧前额叶、双侧顶下叶的信息输入, 可能扮演着信息集合中心的角色, 而双侧顶下叶对内侧前额叶、后扣带回都有信息输入, 在默认网络内可能起到信息驱动和调节的功能。本研究首次报道了基于 7T 功能磁共振数据得到的默认网络有向连接图谱, 对于我们更深入理解默认网络的功能具有帮助, 对相关精神疾病的研究具有潜在的参考应用价值。

关键词 默认网络, 有效连接, 7T, 谱动态因果模型

学科分类号 B842.1

DOI: 10.16476/j.piibb.2018.0075

正电子发射断层扫描成像(PET)和功能磁共振成像(fMRI)研究发现, 人类一些脑区在静息状态下的活动比在主动任务条件下强^[1-3]。这些脑区主要包括楔前叶/后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)、内侧前额叶(medial prefrontal cortex, MPFC)、双侧顶叶下回(inferior parietal cortex, IPC)等。Raichle 等^[2]将上述脑区组成的神经网络命名为“默认网络”(default mode network, DMN)。近年来, 默认网络是认知神经科学领域的研究热点之一, 国内外已有多个研究团队报道了默认网络可能参与了与内部心理有关的多种认知活动, 例如自发认知、记忆检索、社会认知等^[4-6]。某些精神疾病也与默认网络的异常活动有关, 例如: 注意缺陷多动障碍、自闭症、抑郁症、精神分裂症等^[7-10]。但目前默认网络的功能结构特性还没有被完全解读^[6, 11], 研究者对默认网络内各脑区的独特作用及其相互作用关系了解得更少^[12]。

既往研究使用弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)和静息态功能磁共振成像技术(resting state fMRI, rs-fMRI)对默认网络内部结构研究发现, 默认网络内各个脑区在结构和功能上均有紧密连接^[3, 13]。但已有的 rs-fMRI 研究大多采

用功能连接(functional connectivity, FC)的分析方式, 报告指标只有各脑区时间信号的相关系数。但仅依靠时间信号的相关系数无法判断默认网络内各脑区之间的信息流的传递方向, 即节点间的因果影响关系。而从功能整合的角度, 研究默认网络内各脑区之间的因果影响关系, 对于揭示各脑区的功能有极其重要的意义^[14-15]。

已有 fMRI 研究报道了用“有效连接”(effective connectivity, EC)的概念来衡量因果影响关系, 并提出用不同的方法来测量脑区间的有效连接^[16], 主要包括: 结构方程模型(structural equation modeling SEM)^[17]、格兰杰因果分析(granger causality analysis, GCA)^[12]、动态因果模型(dynamic causal modelling, DCM)^[18]等。SEM 可以分析稳态的脑连接模式, 但它未考虑到 fMRI 信号是动态变

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2015CB351701), 国家自然科学基金(31730039, 31671133), 深圳市科技创新基金(JCYJ20170412164413575)资助项目。

** 通讯联系人。

左真涛: Tel: 010-64888462, E-mail: ztuo@bcslab.ibp.ac.cn

薛 蓉: Tel: 010-64888462, E-mail: rxue@bcslab.ibp.ac.cn

收稿日期: 2018-02-28, 接受日期: 2018-04-17

化的。GCA 使用向量自回归模型来分析 fMRI 信号间的因果关系, 但已有研究使用 GCA 来分析 DMN 结点间有效连接时得到的结果一致性差^[12, 19]。而 DCM 是把神经元活动模拟为一个多输入多输出的非线性动态微分方程模型, 再通过该模型反推脑区间的有效连接参数^[18], 常用于研究任务态的不同条件对脑区调制的影响^[20]。为了解决用随机动态因果模型(stochastic DCM)处理 rs-fMRI 数据时遇到的缺少刺激输入、反推运算量大的问题, Friston 等^[21]提出了基于确定性模型的谱动态因果模型(spectral DCM, spDCM)。spDCM 的优点是: 在频率域反推连接参数, 运算效率更高, 结果更精确。因此, 在利用 rs-fMRI 数据研究脑区间因果影响关系时, spDCM 受到越来越多研究者的关注^[22-25]。

Razi 等^[26]和 Sharaev 等^[25]曾尝试基于 3T 数据利用 spDCM 算法研究 DMN 的主要结点: PCC、MPFC、双侧 IPC 间的有效连接模式, 但他们的结果存在一些分歧。比如, Razi 等^[26]发现 PCC 对 MPFC 有单向促进作用, RIPC 与 MPFC 间不存在显著有效连接, 而 Sharaev 等^[25]发现 PCC 与 MPFC 间有双向促进作用, RIPC 对 MPFC 有单向促进作用。这些分歧可能是由于 3T 数据的信噪比(signal to noise ratio, SNR)和功能信号差噪比(functional contrast to noise ratio, fCNR)低导致的。Stephan 等^[27]基于模拟数据的研究表明数据的信噪比越高, 使用 DCM 算法反推得到的连接参数与真实值之间的偏差越小。超高场(7T 及以上)磁共振技术具有磁共振图像信噪比线性增加的优点, 使采集到的图像具有更高 SNR、更高 fCNR 和更高空间分辨率。高分辨率数据可减少部分容积效应带来的图像模糊, 而且能保证 fMRI 信号在空间上的真实度, 对于静息态网络的识别有极大的帮助^[28-29]。既往研究发现利用 7T 数据得到的 DMN 脑区定位更准确, 特异性更高^[30-31]。

因此, 本课题的目的是基于 7T 高分辨率静息态功能磁共振数据, 利用 spDCM 算法探索 DMN 结点间的有效连接模式, 为研究 DMN 内脑区相互作用关系提供更多的证据。

1 材料与方法

1.1 受试者

本研究中 37 名受试(14 男, 23 女)的数据均随机选取于美国“WU-Minn”人脑连接组计划(human connectome project, HCP)^[32]公布的数据

库。受试年龄分布在 22~35 岁。

1.2 磁共振数据参数

本研究中所有受试的磁共振数据使用西门子 7T MRI 扫描仪(Erlangen, Germany)采集, 配套使用单通道发射 32 通道接收头线圈(Nova Medical, NY)。静息态功能磁共振数据采集使用多频带同时激发技术^[33](multiband, MB=5)单次激发梯度平面回波成像(GRE-EPI)序列, 参数如下: 重复时间=1 000 ms, 回波时间=22.2 ms, 视野=208 mm×208 mm, 采样矩阵=130×130, 体素分辨率=1.6 mm×1.6 mm, 层厚=1.6 mm, 层数=85, 时间点数=900, 翻转角=45°, 采集正反两次相位方向(AP, PA)数据, 用于图像磁敏感畸变矫正。使用 3T Prisma MRI 获得高分辨率 T1 结构像。扫描使用磁化预备快速梯度回波(MPRAGE)序列, 参数如下: 重复时间=2 400 ms, 回波时间=2.14 ms, 反转时间=1 000 ms, 体素分辨率=0.7 mm×0.7 mm×0.7 mm, GRAPPA=2。

1.3 磁共振数据预处理

本研究使用美国脑计划公布的 7T 原始磁共振数据, 采用 HCP 修正后的预处理程序对数据进行预处理。首先, 每个受试的磁共振数据按照 HCP 公布的“最小预处理流程”使用软件 FSL 和 FreeSurfer 中的工具包进行预处理^[34]。其中, T1 结构像预处理包括: 图像畸变校正, 生成曲面, 跨模态配准, 配准到 MNI 标准人脑模板。静息态功能磁共振数据预处理流程包括: 图像畸变校正, 个体头动校正, 配准到 T1 结构像, 配准到 MNI 标准空间, 数据灰度值归一化到全脑整体均值。此后, 每个受试的静息态数据使用软件 SPM12(v6906, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)进行如下处理: 空间平滑处理(FWHM=4), 每个受试建立广义线性模型(general linear model, GLM)回归掉如下协变量: 白质平均信号, 脑脊液平均信号, 以及基于 Friston-24 参数模型^[35]得到的头动信号。

1.4 “默认网络”结点信号提取

本文重点探索默认网络的主要结点即 PCC、MPFC、LIPC、RIPC 间的有效连接。目前, 提取默认网络的方式主要包括种子点功能连接的方法, 独立成分分析(independent component analysis, ICA)的方法^[36-37]。受关注较多的使用动态因果模型分析默认网络有向连接的研究大多采用种子点功能连接的分析方式^[14, 22, 25-26]。本研究为了和已有 3T 研究结果对比, 将采用种子点功能连接的分析方式。

为了提取这些结点,我们以 PCC 为“种子点”使用 SPM12 进行广义线性回归分析. 首先,以既往文献中广泛使用的 MNI 空间坐标位置[0, -52, 26]为中心^[14, 26], 8 mm 为半径定义球形感兴趣区域(ROI),作为 PCC 种子点. 然后,将 PCC 时间信号的主要特征变量作为回归因子加入到该受试的广义线性模型(general linear model, GLM)中,得到一个统计参数分布(statistical parameter mapping, SPM),亦即个体水平 DMN 功能连接分布. 然后进行被试间的单样本 T 检验,得到组水平的 SPM,阈值为 $P < 10^{-6}$, cluster size > 300 (FWE 多重比较校正). 分别以既往报道的 DMN 结点 MNI 坐标为中心^[26],即 RIPC=[48, -69, 35], LIPC=[-50, -63, 32], MPFC=[3, 54, -2],以及 PCC=[0, -52, 26],以 8 mm 为半径产生一个限定,选取球形区域内组水平 SPM 的 t 值极值点坐标作为相应结点位置. 本研究得到的 4 个 DMN 主要结点中心坐标如下: PCC=[0, -51, 24], MPFC=[-1, 60, -2], LIPC=[-51, -70, 34], RIPC=[50, -68, 37]. 最终,分别以得到的 4 个 DMN 结点坐标为中心,以 8 mm 为半径生成球形感兴趣区域(ROI). 对于每个受试,分别提取 4 个 ROI 内时间信号的主要特征变量,作为接下来 DMN 结点动态因果模型分析所需的时间序列. 此外,为了检查数据质量,我们还分别计算了原始数据中这 4 个结点位置功能信号的时域信噪比(temporal signal to noise ratio, tSNR),计算方法为时间信号的平均值除以时间信号的标准差^[38].

1.5 动态因果模型分析

动态因果模型分析使用 SPM12 中的 DCM12

完成,主要包括个体水平分析和组水平分析两个阶段.

第一阶段,建立个体水平的 DCM 并进行连接参数估计. 对于每个受试,首先建立一个每个结点都相互连接的模型,即全连接模型. 然后使用 spDCM 算法对全连接模型中所有结点间的连接参数进行估计. spDCM 是一个基于确定性模型,利用变分贝叶斯方法对连接参数进行反推的算法. 相比于随机动态因果模型,spDCM 算法更加精确高效.

第二阶段,使用参数经验贝叶斯方法对组水平的模型和连接参数进行估计^[23, 39]. 首先,我们采用参数经验贝叶斯(parametric empirical bayes, PEB)算法利用层次模型在组水平的连接模式与个体水平 DCM 连接参数间建立联系. 在层次模型中,第一层次是个体水平的非线性谱动态因果模型,第二层次是用于描述不同受试间差异的一般线性模型. 个体的连接参数可由组水平的参数通过线性模型叠加随机效应得到. 然后,基于全连接模型得到的连接参数,PEB 模型调用贝叶斯模型降维(Bayesian model reduction, BMR)算法,对去掉一个或者多个连接后的子模型进行参数和模型可信度估计. BMR 可高效对比各个子模型,给出相应置信度,然后把得到的最优的若干模型的连接参数加权可信度进行计算,从而得到连接参数的贝叶斯模型平均值(Bayesian model averaging, BMA).

2 结 果

图 1 所示的是以 PCC 为种子点进行功能连接

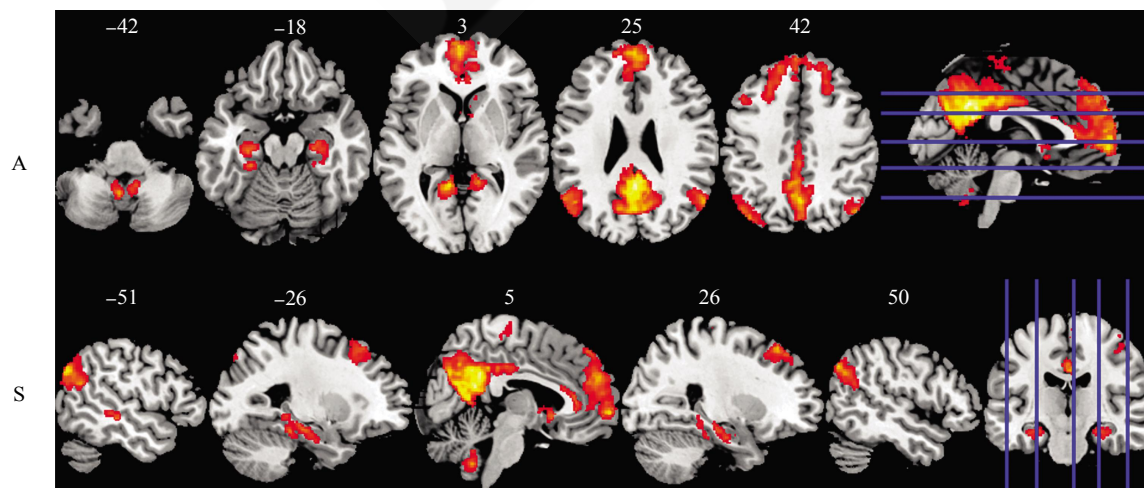


Fig. 1 Functional connectivity pattern in the default mode network (DMN)

Four core DMN nodes were identified from the functional connectivity maps at a threshold of $P < 10^{-6}$, cluster size > 300 , FWE corrected. Abbreviations: A=Axial, S= Sagittal.

分析得到的 DMN 功能连接图, 阈值为 $P < 10^{-6}$, cluster size > 300 (FWE 多重比较校正)。可以看到, 本研究基于 7T 数据得到的默认网络很好地重复了既往 7T 研究的结果^[30-31], 功能连接显著的区域主

要分布在后扣带回 \ 楔前叶、内侧前额叶、海马 \ 海马旁回、双侧顶下叶、部分小脑等脑区 (图 1, 表 1)。

Table 1 Default mode network identified using seed-based functional connectivity analysis with PCC as seed

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>T</i> score	Cluster size
Cerebellum	-4.4	-57.2	-41.6	17.6	639
Hippocampus_L	-28.4	-23.6	-16.0	18.1	791
Hippocampus_R	27.6	-14.0	-20.8	15.5	693
Temporal_Mid_L	-54	-33.2	-1.6	16.8	340
Frontal_Med_Orb_L	-1.2	59.6	-1.6	22.2	9 456
Cingum_Post_L	0.4	-50.8	24.0	28.7	9 644
Angular_L	-44.4	-74.8	38.4	21.3	1 864
Angular_R	50	-68.4	36.8	20.0	1 142
Precentral_R	42	-25.2	59.2	13.5	484
Medial Frontal Gyrus	2	-25.2	70.4	12.5	353

All clusters are identified at a threshold of $P < 10^{-6}$, cluster size > 300 , FWE corrected. Secondary local maxima within the significant clusters are not listed. Abbreviations: PCC= posterior cingulate cortex.

图 2 展示了选取的 4 个核心的 DMN 结点位置, PCC=[0, -51, 24], MPFC=[-1, 60, -2], LIPC=[-51, -70, 34], RIPC=[50, -68, 37]。以及随机选取 10 个被试计算得到的 4 个结点的 tSNR (Mean $\pm$

SE)。其中 tSNR(PCC)=66.19 $\pm$ 4.72, tSNR(MPFC)=84.79 $\pm$ 8.15, tSNR(LIPC)=87.62 $\pm$ 5.19, tSNR(RIPC)=94.14 $\pm$ 6.87。随机选取的某被试用于 DCM 分析的 4 个结点的时间信号也展示在图 2 中。

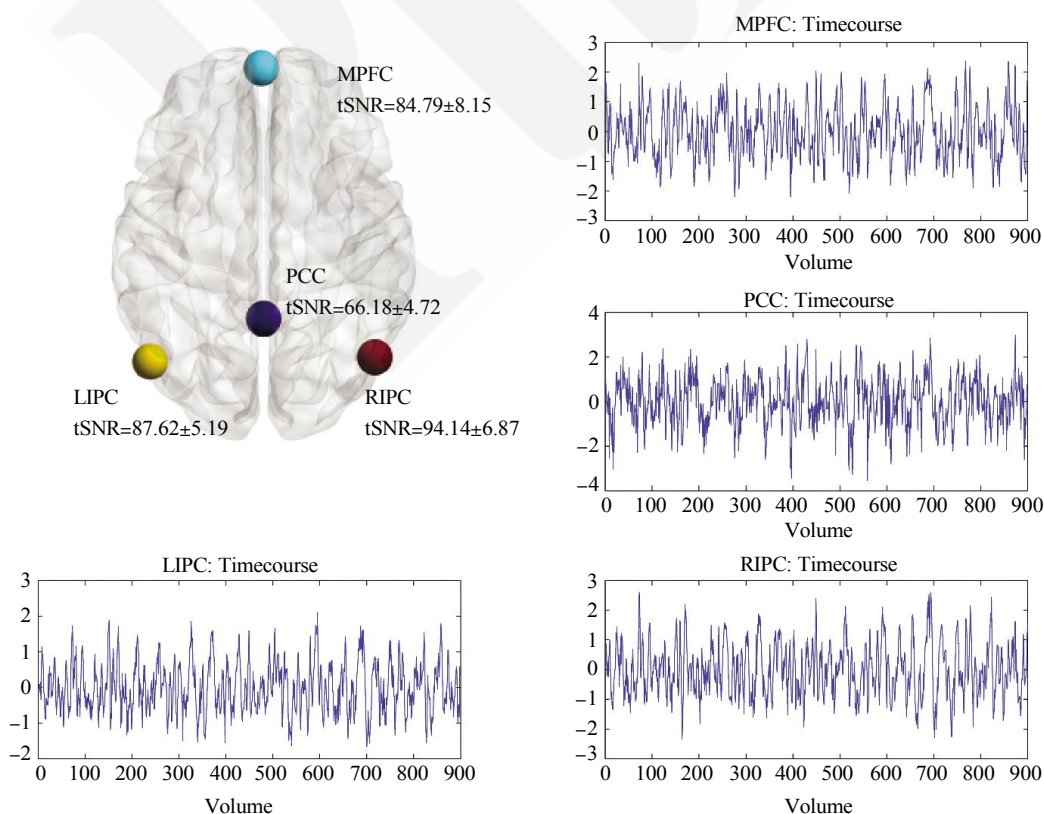


Fig. 2 Localization and time courses of four nodes in default mode network

The tSNR was the temporal signal to noise ratio of four DMN nodes time courses extracted from the raw fMRI data. Abbreviations: MPFC= medial prefrontal cortex, PCC= posterior cingulate cortex, LIPC/RIPC= left/right inferior parietal cortex, tSNR=temporal signal to noise ratio.

本研究利用 PEB 层次模型和 BMR 算法得到的 DMN 4 个核心结点间的有效连接 BMA 参数矩阵展示在图 3a 中. 本研究只报告连接强度大于 0.05Hz 的 BMA 参数. 为了更清晰地显示结点间的有效连接关系, 本研究忽略结点自连接强度, 得到图 3b 所示的 DMN 结点平均有效连接强度(EC)模

型. 其中, LIPC 对 PCC(EC=0.25)、MPFC 对 PCC (EC=0.18)有较强的单向正作用, LIPC 对 MPFC (EC=0.20)、RIPC 对 MPFC(EC=0.22)有较强的单向正作用, PCC 和 RIPC 之间存在一定的双向正作用 (EC=0.15/0.05).

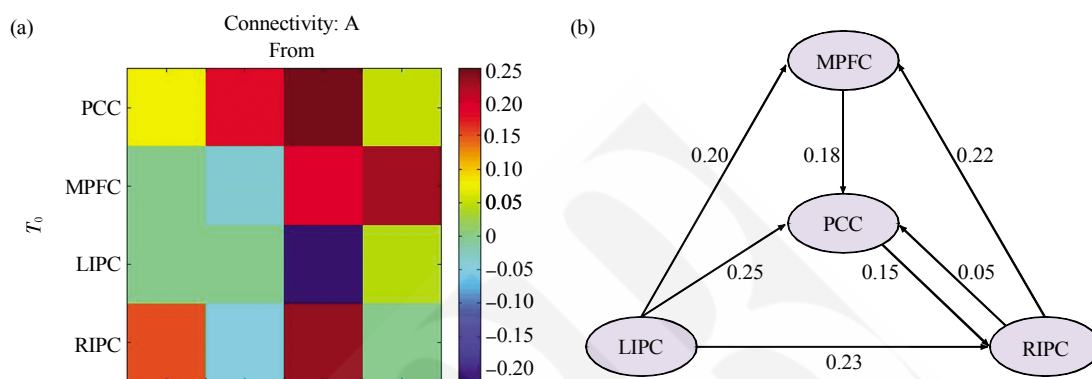


Fig. 3 Effective connectivity within the default mode network (DMN)

(a) Effective connectivity matrix of the 4 DMN brain areas after Bayesian Model Reduction. The color represents the connection strength (in Hz) obtained by Bayesian model averaging (BMA). (b) A schematic illustration of the obtained model after pruning any connection that is lower than 0.05 Hz. Abbreviations: MPFC= medial prefrontal cortex, PCC= posterior cingulate cortex, LIPC/RIPC= left/right inferior parietal cortex.

图 4 展示的是本研究得到的默认网络 4 个主要脑区间因果作用模型与部分已有重要研究得到的模型^[14, 25-26]对比. 通过对比我们发现, 信息从 LIPC 和 RIPC 流向 MPFC, PCC 脑区这一结果在不同研究

中一致性很高; 关于 MPFC 与 PCC 之间的因果影响关系不同研究存在一定分歧, 本研究发现 MPFC 对 PCC 活动有较强的单向正作用.

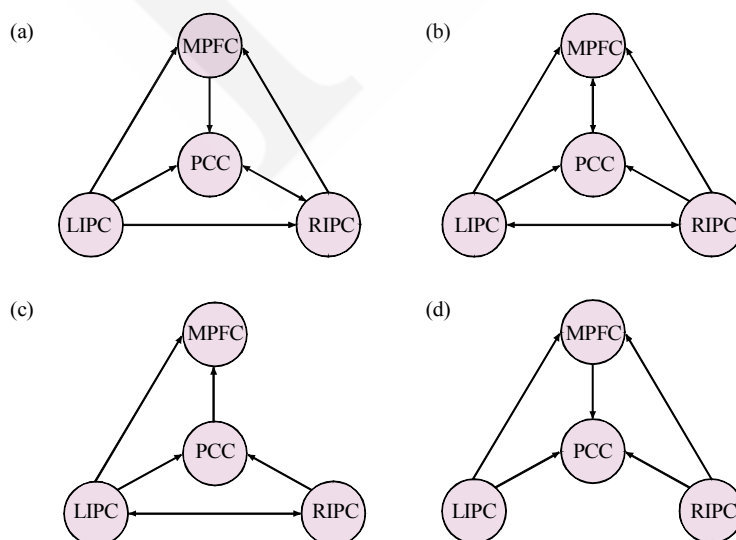


Fig. 4 Causal model of default mode network in this work in a comparison with the models from previous studies

(a) Model in current study. (b) The model by Sharaev *et al.*^[25] based on 3T fMRI data, using spectral dynamic causal modeling (DCM) analysis and Bayesian model selection. (c) The model by Razi *et al.*^[26] based on 3T fMRI data, using spectral DCM. (d) The model by Di and Biswal^[14] based on 3T fMRI data, using deterministic DCM. Abbreviations: MPFC= medial prefrontal cortex, PCC= posterior cingulate cortex, LIPC/RIPC= left/right inferior parietal cortex.

3 讨 论

本研究首次基于 7T 高分辨率静息态功能磁共振数据, 使用 spDCM 算法对默认网络核心结点间的因果影响关系进行了探索. 研究发现, 默认网络的主要结点间存在独特的有效连接模式, 即 PCC 接受 MPFC 和双侧 IPC 的信息输入, 可能扮演信息集合中心的角色, LIPC 和 RIPC 为 MPFC 和 PCC 提供信息输入, 可能起到了驱动和调节的功能.

既往研究使用不同的模型和方法, 基于 3T fMRI 数据对 DMN 结点间的有效连接模式进行了探索, 得到的结果存在一些分歧. 本课题基于 7T 高信噪比、高分辨率静息态 fMRI 数据开展研究, 在重复已有研究结果的基础上, 也有一些新的发现. 首先, Li 等^[40]使用随机 DCM 模型发现 PCC 对 MPFC 有单向抑制作用, Razi 等^[26]使用 spDCM 方法基于 3T 数据分析发现 PCC 对 MPFC 有单向促进作用, 而 Sharaev 等^[25]同样使用 spDCM 方法发现 MPFC 与 PCC 有双向促进作用. 本研究发现 MPFC 对 PCC 有较强的单向促进作用, 与 Jiao 等^[12]、Zhou 等^[19]使用 GCA 分析, Di 等^[14]使用 DCM 模型研究得到的结果一致. 此外, 以往研究意识障碍患者默认网络有效连接模式的实验也发现, 健康对照组的 MPFC 对 PCC 有很强的单向正作用^[41], 而在抑郁症患者的研究中发现, 健康对照组的 MPFC 对 PCC 的正作用显著高于 PCC 对 MPFC 的正作用^[42]. 其次, 与 Sharaev 等^[25]、Di 等^[14]得到的结果基本一致, 本研究还发现双侧 IPC 也对 PCC 有促进作用. 以往全脑 GCA 分析^[43]认为 PCC 接受全脑多个脑区信息输入, 是一个关键的信息集散中心, Hagmann 等^[44]研究发现 PCC 与全脑许多重要的脑区存在结构连接, 是一个重要结构中心. 根据本研究结果, 并结合既往研究发现, 我们推测 PCC 接受默认网络内其他结点的信息输入, 在与全脑其他脑区的信息传递中扮演着集散中心的角色. 由于 7T 数据的高分辨率和功能信号高真实度, 以及本研究结果与既往重要研究发现的重复性, 我们认为本研究得到的模型可能是更准确的.

此外, 本研究发现双侧 IPC 对 PCC 和 MPFC 均有促进作用, PCC 与 RIPC 之间有一定的双向促进作用. 以上发现提示双侧 IPC 在默认网络中可能扮演着信息驱动和调节的角色. 比较有趣的一点, Zhou 等^[19]研究报告 RIPC 对 LIPC 有单向作用,

Razi 等^[26]、Sharaev 等^[25]研究报告 LIPC 与 RIPC 有双向相互作用, Di 等^[14]、Jiao 等^[12]报告在双侧 IPC 之间没有发现明显相互作用, 而本研究发现 LIPC 对 RIPC 有单向促进作用, 这可能与以往研究中发现右侧顶下叶在认知活动中起着更重要的作用一致^[45].

默认网络是大脑中的一个固有网络, 多种认知精神障碍与其异常活动有关. 本研究基于 7T 数据探索了默认网络有向连接图谱, 对我们更深入理解默认网络的功能具有帮助, 对相关精神疾病的研究具有潜在的参考应用价值.

致谢 感谢中国科学院心理研究所的周媛老师对研究方法的指导, 感谢胡赜、徐宏在实验过程中对我们研究的支持.

参 考 文 献

- [1] Shulman G L, Fiez J A, Corbetta M, *et al.* Common blood flow changes across visual tasks: II decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1997, **9**(5): 648-663
- [2] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, *et al.* A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(2): 676-682
- [3] Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, *et al.* Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(1): 253-258
- [4] Laird A R, Fox P M, Eickhoff S B, *et al.* Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2011, **23**(12): 4022-4037
- [5] Smith S M, Fox P T, Miller K L, *et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(31): 13040-13045
- [6] Andrews-Hanna J R, Reidler J S, Huang C, *et al.* Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *Journal of Neurophysiology*, 2010, **104**(1): 322-335
- [7] Broyd S J, Demanuele C, Debener S, *et al.* Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2009, **33**(3): 279-296
- [8] Greicius M D, Flores B H, Menon V, *et al.* Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry*, 2007, **62**(5): 429-437
- [9] Washington S D, Gordon E M, Brar J, *et al.* Dysmaturation of the default mode network in autism. *Human Brain Mapping*, 2014, **35**(4): 1284-1296
- [10] Sun L, Cao Q, Long X, *et al.* Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 2012, **201**(2): 120-127
- [11] Andrews-Hanna J R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*, 2012, **18**(3): 251-270

- [12] Jiao Q, Lu G, Zhang Z, *et al.* Granger causal influence predicts BOLD activity levels in the default mode network. *Human Brain Mapping*, 2011, **32**(1): 154–161
- [13] Greicius M D, Supekar K, Menon V, *et al.* Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, 2009, **19**(1): 72–78
- [14] Di X, Biswal B B. Identifying the default mode network structure using dynamic causal modeling on resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2014, **86**: 53–59
- [15] Uddin L Q, Kelly A M C, Biswal B B, *et al.* Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Human Brain Mapping*, 2009, **30**(2): 625–637
- [16] Stephan K E, Roebroeck A. A short history of causal modeling of fMRI data. *NeuroImage*, 2012, **62**: 856–863
- [17] Christian Büchel, Karl J. Friston. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex*, 1997, **7**(8): 768–778
- [18] Friston K J, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 2003, **19**(4): 1273–1302
- [19] Zhou Z, Wang X, Klahr N J, *et al.* A conditional Granger causality model approach for group analysis in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 2011, **29**(3): 418–433
- [20] Friston K J, Preller K H, Mathys C, *et al.* Dynamic causal modelling revisited. *NeuroImage*, 2017[Epub ahead of print](DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.045)
- [21] Friston K J, Kahan J, Biswal B, *et al.* A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*, 2014, **94**: 396–407
- [22] Razi A, Seghier M L, Zhou Y, *et al.* Large-scale DCMs for resting state fMRI. *Network Neuroscience*, 2017, **1**(3): 222–241
- [23] Zhou Y, Friston K J, Zeidman P, *et al.* The hierarchical organization of the default, dorsal attention and salience networks in adolescents and young adults. *Cerebral Cortex*, 2018, **28**(2): 726–737
- [24] Zhou Y, Zeidman P, Wu S, *et al.* Altered intrinsic and extrinsic connectivity in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 2018, **17**: 704–716
- [25] Sharaev M G, Zavyalova V V, Ushakov V L, *et al.* Effective connectivity within the default mode network: dynamic causal modeling of resting-state fMRI data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, **10**: 14
- [26] Razi A, Kahan J, Rees G, *et al.* Construct validation of a DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*, 2015, **106**: 1–14
- [27] Stephan K E, Penny W D, Moran R J, *et al.* Ten simple rules for dynamic causal modeling. *NeuroImage*, 2010, **49**(4): 3099–3109
- [28] Uğurbil K, Xu J, Auerbach E J, *et al.* Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 2013, **80**: 80–104
- [29] De Martino F, Yacoub E, Kemper V, *et al.* The impact of ultra-high field MRI on cognitive and computational neuroimaging. *NeuroImage*, 2018, **168**: 366–382
- [30] De Martino F, Esposito F, van de Moortele P-F, *et al.* Whole brain high-resolution functional imaging at ultra high magnetic fields: an application to the analysis of resting state networks. *NeuroImage*, 2011, **57**(3): 1031–1044
- [31] Hale J R, Brookes M J, Hall E L, *et al.* Comparison of functional connectivity in default mode and sensorimotor networks at 3 and 7T. *Magnetic Resonance Materials in Physics*, 2010, **23**(5–6): 339–349
- [32] Glasser M F, Smith S M, Marcus D S, *et al.* The human connectome project's neuroimaging approach. *Nature Neuroscience*, 2016, **19**(9): 1175–1187
- [33] Moeller S, Yacoub E, Olman C A, *et al.* Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain FMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2010, **63**(5): 1144–1153
- [34] Glasser M F, Sotiropoulos S N, Wilson J A, *et al.* The minimal preprocessing pipelines for the human connectome project. *NeuroImage*, 2013, **80**: 105–124
- [35] Friston K J, Williams S, Howard R, *et al.* Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1996, **35**(3): 346–355
- [36] Zuo X N, Kelly C, Adelstein J S, *et al.* Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *NeuroImage*, 2010, **49**(3): 2163–2177
- [37] Kiviniemi V, Kantola J H, Jauhainen J, *et al.* Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage*, 2003, **19**(2): 253–260
- [38] Gonzalez-Castillo J, Roopchansingh V, Bandettini P A, *et al.* Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI. *NeuroImage*, 2011, **54**(4): 2764–2778
- [39] Friston K J, Litvak V, Oswal A, *et al.* Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *NeuroImage*, 2016, **128**: 413–431
- [40] Li B, Wang X, Yao S, *et al.* Task-dependent modulation of effective connectivity within the default mode network. *Frontiers in Psychology*, 2012, **3**: 206
- [41] Crone J S, Schurz M, Höller Y, *et al.* Impaired consciousness is linked to changes in effective connectivity of the posterior cingulate cortex within the default mode network. *NeuroImage*, 2015, **110**: 101–109
- [42] Li L, Li B, Bai Y, *et al.* Abnormal resting state effective connectivity within the default mode network in major depressive disorder: a spectral dynamic causal modeling study. *Brain and Behavior*, 2017, **7**(7): 1–10
- [43] Deshpande G, Santhanam P, Hu X. Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional MRI data. *NeuroImage*, 2011, **54**(2): 1043–1052
- [44] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, *et al.* Mapping the structural core of human cerebral cortex. *Plos Biology*, 2008, **6**(7): 1479–1493
- [45] Koch G, Cercignani M, Bonni S, *et al.* Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(24): 8967–8975

Directed Graph of Human Brain's Default Network: a DCM With 7T fMRI*

ZHANG Xian-Chang^{1,2)}, XUE Rong^{1,2,3)**}, ZUO Zhen-Tao^{1,2)**}

⁽¹⁾ State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Beijing MR Center for Brain Research, Institute of Biophysics,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; ³⁾ Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China)

Abstract The default mode network (DMN) has been reported to be involved in a variety of important cognitive functions and received increasing attention in neuroscience recently. Its dysfunction is also reported to be associated with multiple psychiatric disorders. However, the causal information flow (effective connectivity) within the default mode network remains poorly understood. In this study, we explored the effective connectivity pattern between 4 key DMN brain areas based on a high resolution 7T resting state fMRI dataset using a cutting-edge spectral dynamic causal modelling technique. Results showed that there was a distinct effective connectivity pattern among the DMN nodes. We found medial prefrontal cortex (MPFC) and bilateral inferior parietal cortex (IPC) sent information to the posterior cingulate cortex (PCC), which suggested that the PCC might be a hub region that collected information from other DMN areas. Besides, a causal influence was found from bilateral IPC to MPFC, and from left IPC to right IPC. This work was the first 7T fMRI study that investigated effective connectivity pattern among DMN nodes, which may promote our understandings about the functions of DMN and benefit future research in DMN-related psychiatric disorders.

Key words default mode network, effective connectivity, 7T, spectral dynamic causal modelling

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0075

* This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2015CB351701), The National Natural Science Foundation of China (31730039, 31671133), and Shenzhen Science and Technology Research Funding Program (JCYJ20170412164413575).

**Corresponding author.

ZUO Zhen-Tao. Tel: 86-10-64888462, E-mail: ztuo@bcslab.ibp.ac.cn

XUE Rong. Tel: 86-10-64888462, E-mail: rxue@bcslab.ibp.ac.cn

Received: February 28, 2018 Accepted: April 17, 2018