



# 多种有效连接方法分析静息态功能磁共振频率 依赖的人脑信息流模式\*

卓芝政<sup>ID</sup>, 李朱玥融, 刘亚欧<sup>ID</sup><sup>△</sup>

首都医科大学附属北京天坛医院放射科(北京 100070)

**【摘要】** 目的 使用七种不同的脑网络有效连接分析方法,探索静息态功能磁共振(resting state functional MRI, rs-fMRI)不同频段下的人脑信息流模式。方法 基于人脑连接组项目(Human Connectome Project, HCP)数据库,选取60例健康青年人(22~35岁,男女各半)的rs-fMRI影像数据。使用基于线性、核函数和非参数回归的格兰杰因果关系分析(Granger causality analysis, GCA)模型、基于分箱、k-邻近和置换的转移熵算法以及收敛交叉映射分别计算低频(0.01~0.08 Hz)、高频(0.08~0.69 Hz)和全频(0.01~0.69 Hz)下的优势信息流方向。结果 低频段(0.01~0.08 Hz)信息流主要表现为皮层下核团、边缘叶和额颞叶区域定向流入枕叶、顶叶及部分额颞叶区域。所有计算分析方法均显示出相似的有向连接,并表现为相似信息流模式。而高频段(0.08~0.69 Hz)和全频段(0.01~0.69 Hz)的信息流方向与低频段相反。进一步分析发现,优势信息流方向与低频/高频段的相对功率呈显著负相关( $P < 0.05$ )。结论 本研究通过多模态有效连接分析揭示了rs-fMRI频率依赖的人脑信息流模式,验证了不同计算方法在刻画脑网络定向信息传递中的一致性,为理解静息态脑功能调控机制提供了新证据。

**【关键词】** 静息态功能磁共振 信息流 格兰杰因果分析 转移熵 收敛交叉映射 频率依赖性

## Analyzing Frequency-Dependent Human Brain Information Flow in Resting-State fMRI Using Multiple Effective Connectivity Methods

ZHUO Zhizheng<sup>ID</sup>, LI Zhuyuerong, LIU Yaou<sup>ID</sup><sup>△</sup>. Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: yaouliu80@163.com

**[Abstract] Objective** To investigate the information flow patterns in the human brain across different frequency bands of resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) using 7 analysis methods to assess effective brain network connectivity. **Methods** The high spatio-temporal rs-fMRI data of 60 healthy volunteers (30 males and 30 females) aged between 22 and 35 years were downloaded from the Human Connectome Project (HCP) database. The information flow patterns of different frequency bands, including conventional low-frequency band (0.01-0.08 Hz), high-frequency band (0.08-0.69 Hz), and whole-frequency band (0.01-0.69 Hz), were analyzed by Granger causality analysis (including linear Granger causality model, kernel-based Granger causality model, and non-parametric multiplicative regression Granger causality model), transfer entropy (based on binning, k-nearest neighbors, and permutation), and convergent cross mapping. **Results** Within the low frequency band, the preferred information flow showed similar topologies across all the analysis methods, with the information flow going predominantly from sub-cortical nucleus, limbic lobe, and a few regions of frontal and temporal lobes into occipital and parietal lobes and other regions of frontal and temporal lobes. In contrast, within the high and whole frequency bands, the information flow was in the opposite direction. Additionally, significant negative correlations were found between the preferred information flow direction and the relative power of low- and high-frequency bands, respectively. **Conclusion** The multimodal effective connectivity analysis conducted in the study reveals rs-fMRI frequency-dependent information flow patterns in the human brain, validates the consistency of different methods in assessing the directional information transfer in the brain network, and offers new insights for understanding the regulatory mechanisms of resting-state brain functions.

**[Key words]** Resting-state functional magnetic resonance imaging Information flow Granger causality analysis Transfer entropy Convergent cross mapping Frequency-dependent

大脑功能或认知过程依赖神经元电信号的功能性分离和整合,其传递模式受网络模块化调控<sup>[1]</sup>。目前研究认为人脑存在3种信息流模式,包括:静息态(低频同步)、超同步态(如癫痫)及低同步态(如阿尔茨海默病),均具有

\* 首都医科大学附属北京天坛医院青年科学家项目(No. YSP202205)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yaouliu80@163.com

出版日期: 2025-05-20

频率依赖性<sup>[2-3]</sup>。探索静息态人脑信息流模式可为疾病研究提供基线参照<sup>[4-6]</sup>。

基于血氧水平依赖的静息态功能磁共振(blood oxygenation level-dependent resting state functional MRI, BOLD rs-fMRI)通过血氧信号间接反映神经元信号,其有效连接既能描述脑区信号间的耦合强度又能描述连接的方向<sup>[7]</sup>。格兰杰因果分析(Granger causality analysis, GCA)是目前使用最广泛的基于预测研究底层神经元耦合的分析方法之一。它假设大脑动态活动为线性变化,其拓展方法(核函数的GCA、非参数乘法回归模型)<sup>[8-9]</sup>。可呈现非线性的动态变化。转移熵(transfer entropy, TE)是一种基于信息论的变量预测方法,它对原始信号采集的频率和时间点要求比GCA高,在脑磁图或脑电图或功能性近红外光谱技术的神经科学中应用广泛<sup>[10]</sup>。因此转移熵仅收敛交叉映射(convergent cross mapping, CCM)适用于确定性非线性动态系统<sup>[11]</sup>。

基于GCA、TE和CCM的研究侧重于因果关系解释或定向耦合,多用于具有高时间分辨率的成像技术(例如脑电和脑磁),较少用于BOLD rs-fMRI。高时间分辨率BOLD fMRI提高了信号采集频率并增加了时间采集点,为拓展GCA、TE和CCM在rs-fMRI上的应用提供可能。因此,本研究旨在验证线性/非线性GCA、TE及CCM算法

在构建rs-fMRI的人脑优势信息流可行性,分析不同频段信息流模式,为神经和精神性疾病的潜在临床应用提供可靠的计算分析方法。

## 1 材料和方法

### 1.1 数据来源和处理流程

在人脑连接组项目(Human Connectome Project, HCP)数据库(<https://www.humanconnectome.org>)中获取高时间分辨率BOLD rs-fMRI数据。HCP所有的受试者均已确认了知情同意书,并得到了相应的伦理委员会的批准。本研究的人组标准如下:(1)年龄22~35岁;(2)无显著图像质量问题(例如运动伪影,信噪比低等)。根据以往研究,我们选择男女各30例进行分析处理,以平衡样本量和计算效率。数据集已经过HCP的最小预处理流程进行预处理<sup>[12]</sup>,主要预处理步骤包括:(1)去除图像形变,(2)配准不同的volume进行运动矫正,(3)把fMRI图像配准到结构像,(4)降低偏置场影响,(5)把4D volume数据进行全局信号均值标准化,(6)使用最终脑掩膜对数据进行掩膜处理。并由HCP ICA-FIX工具箱去噪。具体流程图见图1。为了研究不同频段下的信息流模式差异,对常规低频段(0.01~0.08 Hz)、高频段(0.08~0.69 Hz)和全频段(0.01~0.69 Hz)分别进行了频带滤波。使用Automated

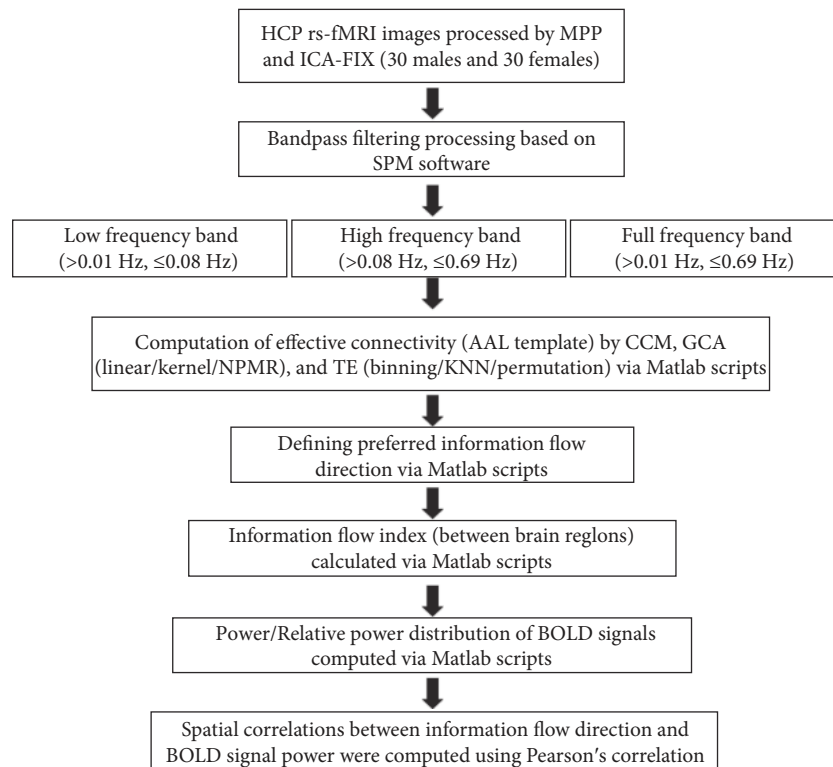


图1 数据主要分析处理步骤流程图

Fig 1 Data processing flowchart

MPP: minimal preprocessing pipeline; ICA-FIX: FMRIB's ICA-based Xnoiseifier; SPM: statistical parametric mapping.

Anatomical Labeling(AAL)模板的90个脑分区的自动解剖标记图谱提取每个脑区时间序列的平均信号,用于后续优势信息流方向计算。

### 1.2 优势信息流定义

利用基于线性、Kernel和NPMR的GCA和基于binning、KNN和排列的TE以及CCM来构建有效连接。为消除因滞后阶数带来的潜在差异,本研究对GCA(Linear、Kernel和NPMR)的滞后阶数统一设置为3个TR(time of repetition, 重复时间),对于Kernel GCA的核函数选择高斯核。TE binning的分箱数设置为 $5\sqrt{N}$ ( $N$ 为时间序列TR个数), $k$ -近邻的 $k$ 设置为6, permutation次数设置为5 000, CCM的嵌入维度设置为3。基于上述方法首先计算有效连接,然后基于有效连接确定优势信息流方向。本文算法由自主开发的Matlab脚本和相关的Matlab工具箱进行。

既往的脑电和脑磁研究通常采用TE来定义优势信息流方向,主要是因为TE的绝对值没有意义,并且定义优势信息流向可以减少噪声带来的偏差。方向性TE(directed TE, dTE)被用于表示大脑区域的信息输入或输出能力,两个脑区( $X, Y$ )间的优势信息流方向定义如下:

$$dTE_{(X,Y)} = \frac{TE(X,Y)}{TE(X,Y)+TE(Y,X)} \quad (1)$$

在公式(1)中,如果 $dTE_{(X,Y)} > 0.5$ ,表示来自 $X$ 的信息流入 $Y$ ;  $dTE_{(X,Y)} < 0.5$ ,表示来自 $Y$ 的信息流入 $X$ ;  $dTE_{(X,Y)} = 0.5$ ,则表示 $X$ 和 $Y$ 之间没有信息流存在或信息流相等。

根据TE定义优势信息流的方法,我们定义了基于GCA和CCM的优势信息流计算方法,具体如下:

$$dGCA_{(X,Y)} = \frac{GCA(X,Y)}{GCA(X,Y)+GCA(Y,X)} \quad (2)$$

$$dCCM_{(X,Y)} = \frac{CCM(X,Y)}{CCM(X,Y)+CCM(Y,X)} \quad (3)$$

在公式(2)和(3)中,如果 $dGCA_{(X,Y)}$ 或 $dCCM_{(X,Y)} > 0.5$ ,表示来自 $X$ 的信息流入 $Y$ ;  $dGCA_{(X,Y)}$ 或 $dCCM_{(X,Y)} < 0.5$ ,表示来自 $Y$ 的信息流入 $X$ ;  $dGCA_{(X,Y)}$ 或 $dCCM_{(X,Y)} = 0.5$ ,则表示 $X$ 和 $Y$ 之间没有信息流存在或信息流相等。

根据上述构建的有效连接矩阵计算优势信息流向,比较脑区间的相对信息传递能力,表征整个大脑水平中特定脑区的信息输入和输出能力。

### 1.3 区域信息流模式

在脑电和脑磁的区域信息流模式研究中,通常将大脑划分为前区(anterior, A)、中心区(central, C)和后区(posterior, P)。但由于技术限制,皮质下灰质核团和内侧

区域没有被考虑在内。使用功能磁共振成像可以获得全脑信号,因此,我们进一步定义了内侧区(lateral, L)和皮质下区(sub-cortical, S),详情见附表1。区域信息流指数的定义和计算方法以A区到P区为例:首先计算A区内子区域到P区内所有子区域的优势信息流向指数,然后对优势信息流指数进行平均,得到A到P的平均指数。若平均指数 $> 0$ ,则表示信息流从A流向P,若平均指数 $< 0$ ,则表示P流向A。所有附表见网络资源附件。

### 1.4 相对能量分布

针对每个脑区,计算了不同频段(0.01 ~ 0.08 Hz、0.08 ~ 0.69 Hz、高0.01 ~ 0.69 Hz)内的信号强度,并将低频段和高频段与全频段内的信号强度之比定义为低频和高频段的相对信号强度,获得全脑BOLD信号强度和相对强度分布图,并进一步探索了它们与相应信息流模式的关系。

## 2 结果

### 2.1 不同方法计算的优势信息流模式相似

在同一频段内(低频、高频和全频),使用基于线性、Kernel和NPMR的GCA和基于binning、KNN和排列的TE以及CCM计算有效连接矩阵相似,优势信息流方向一致。图2显示了低频段(0.01 ~ 0.08 Hz)下不同计算方法得到的有效连接和优势信息流方向。

### 2.2 不同频段优势信息流分布差异

如图3所示,在低频段(0.01 ~ 0.08 Hz),不同的方法计算得到的信息流模式相似。信息流主要从皮层下核团、边缘叶和额、颞叶的部分脑区流向枕叶、顶叶区域。皮层下核团、边缘叶和额、颞叶的部分脑区表现出较强的信息输出能力,而枕叶、顶叶表现出较强的信息接收能力。

在高频段(0.08 ~ 0.69 Hz)内,不同的方法计算得到的信息流模式相似,但信息流方向与低频段相反。信息流从枕叶和顶叶区域流向皮层下核团、边缘叶和额、颞叶区域。其中,皮层下核团、边缘叶和额、颞叶部分脑区表现出较强的信息接收能力,而枕叶和顶叶则表现出较强的信息输出能力。

在全频段内(0.01 ~ 0.69 Hz),大脑的信息流模式与高频段相似。信息流从枕叶和顶叶区域流向皮层下核团、边缘叶和额、颞叶区域。

### 2.3 区域信息流模式

在低频段(0.01 ~ 0.08 Hz),A区从除P区以外的其他区域接收到更多信息。P区呈现较强的信息接收能力,而C、L和S区起信息输出作用。

在高频段(0.08 ~ 0.69),A区从除S区以外的其他区域接收到更多信息。P区和C区呈现较强的信息输出能力,

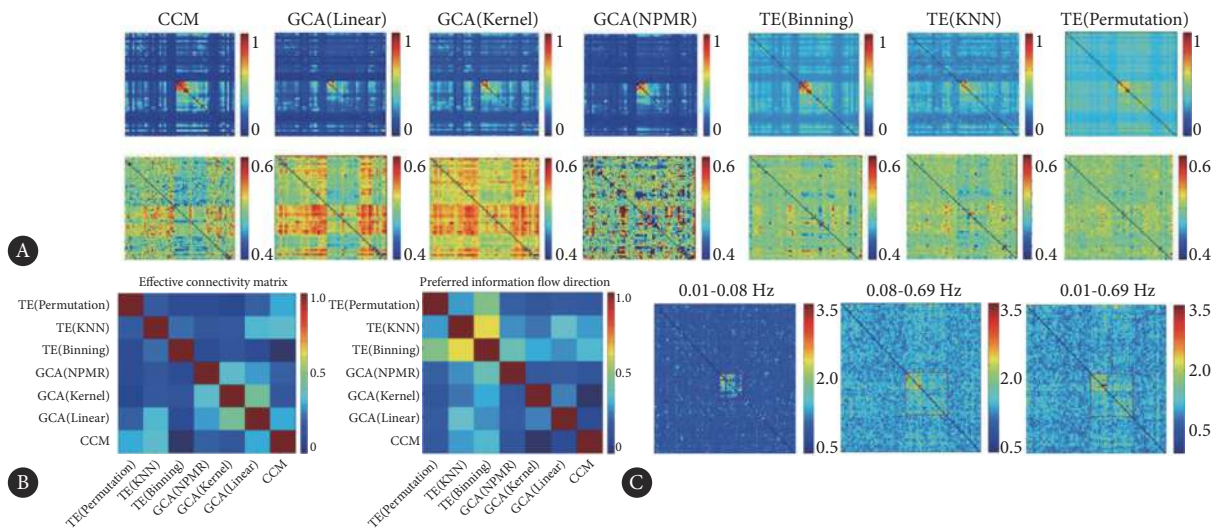


图 2 基于rs-fMRI低频 (0.01 ~ 0.08 Hz) 信号计算得到的有效连接矩阵和优势信息流方向

Fig 2 The effective connectivity and preferred information flow direction derived with different methods within low-frequency band (0.01-0.08 Hz)

CCM: convergent cross mapping; GCA: Granger causality analysis; TE: transfer entropy; NPMR: non-parametric multiplicative regression; KNN: k-nearest neighbors. A, Though the value range in the effective connectivity matrix (first row) and preferred information flow direction (second row) differs, the patterns are similar to each other. B, Pearson correlation mapping showing effective connection matrices and preferred information flow directions between different methods (based on low frequency band). C, TE (permutation)-derived effective connectivity matrices across frequency bands, with unified rescaled axes for comparative analysis.

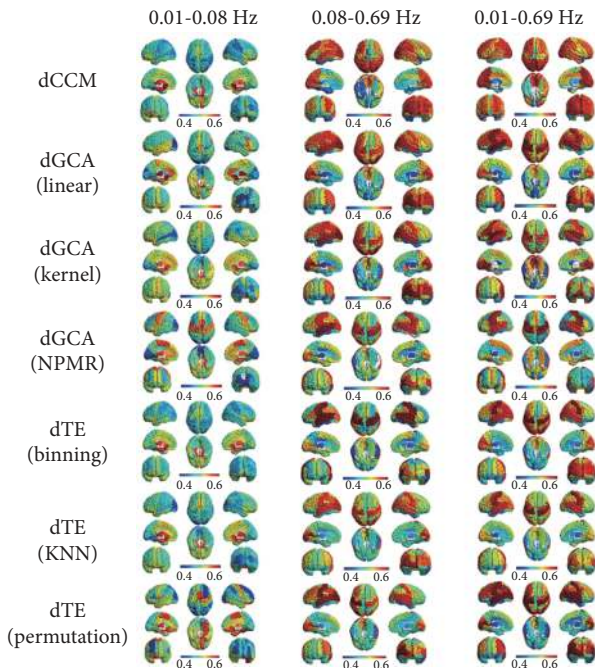


图 3 基于不同频率段的rs-fMRI信号构建的信息流方向分布映射图

Fig 3 The distribution of information flow directions by using different methods and within different frequency bands

而L和S区则起到接收信息的作用。

在全频段(0.01 ~ 0.69 Hz), 区域信息流模式与高频带内信息流模式相似, 但P区和C区间的信息流动方向相反。

图4列出了使用不同计算方法和不同频段的区域优势信息流向指数。图5显示了不同大脑区域之间的信息

流动模式。

### 2.4 不同频段信息流模式与BOLD信号能量的关系

在低频带内, BOLD信号强度在脑后区和内侧额叶区较高, 包括距状裂、杏仁核、后扣带回、舌回、楔形回、颞上回(Heschl氏回)、角回、内嗅皮层、背外侧额上回和枕叶皮层。而在高频段, 高信号强度区位于皮质下核团和内侧皮层区域(图6)。

最大信号强度分布与大脑信息流模式之间没有显著相关性。然而, 在低频段和高频段, 相对信号强度分布与信息流模式之间存在显著相关性, 相对强度与相应频段的优势信息流向之间存在显著负相关(表1)。

## 3 讨论

本研究采用基于线性、Kernel和NPMR的GCA, 基于binning、KNN和Permutation的TE和CCM研究了正常人脑的信息流。结果表明, TE和CCM能够基于BOLD rs-fMRI表征大脑信息流, 与传统的线性GCA和非线性GCA方法结果相似。在低频段、高频段和全频段内发现了不同的脑信息流模式, 其中低频段内的信息流从皮层下区、边缘区和前脑皮层流向后脑皮层, 而高频段和全频段内的信息流则相反。这些信息模式与相对信号强度分布显著相关。

既往研究表明, 不同脑之间的信息传递具有方向性, 例如神经相互作用的自下而上和自上而下的传递模式<sup>[13]</sup>。优势信息流从相应的有效连接矩阵衍生而来, 侧重于两

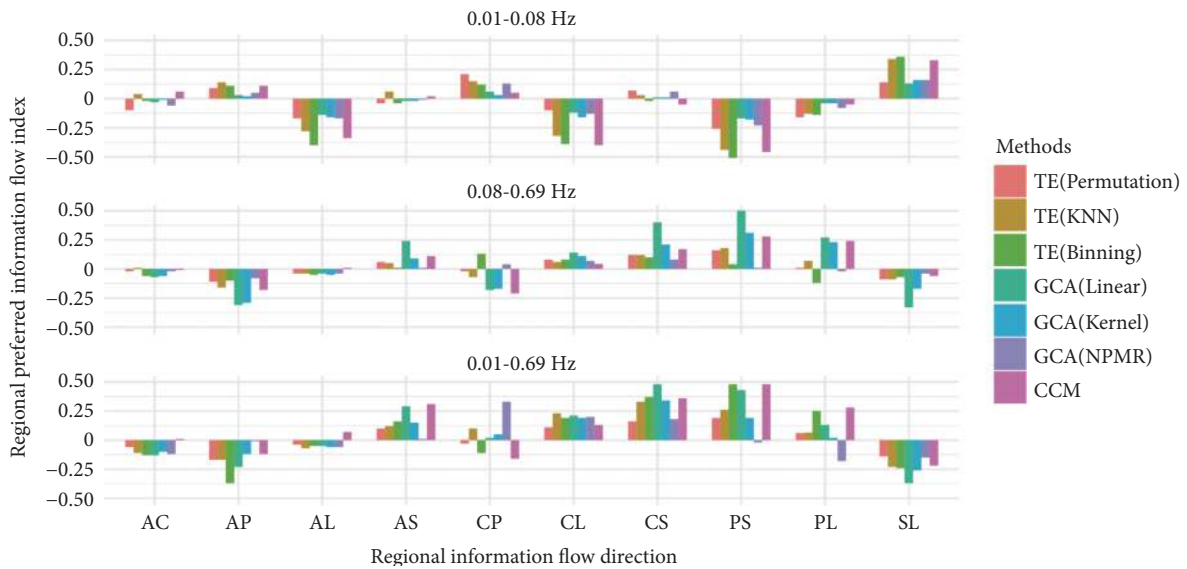


图 4 不同计算方法得到的不同频段内构建的有效连接得到的区域信息流指数分布

Fig 4 Distribution of information flow index within different frequency bands, calculated by different methods

A: anterior area; C: central area; P: posterior area; L: lateral area; S: sub-cortical area; CCM: Convergent Cross Mapping; GCA: Granger causality analysis; TE: transfer entropy; NPMR: non-parametric multiplicative regression; KNN: k-nearest neighbors. AC indicates information flow index from A to C, distributions per frequency band, derived from effective connectivity by different methods.

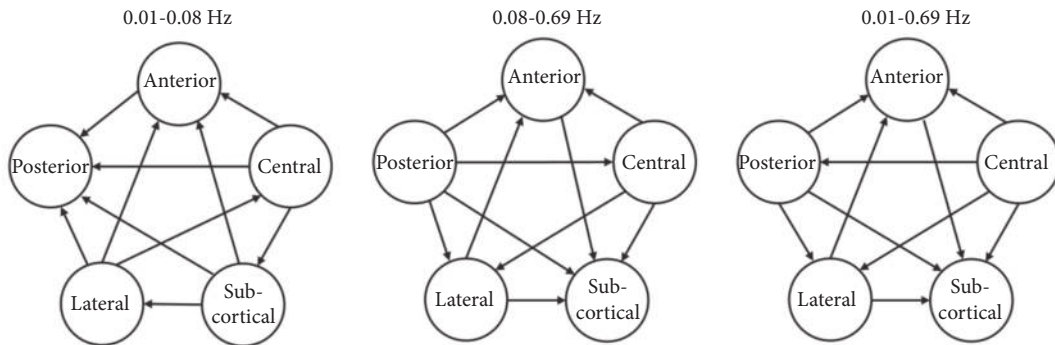


图 5 基于不同方法的平均局部信息流计算得到不同频率段的fMRI信号信息流方向

Fig 5 The information flow patterns within different frequency bands (based on the averaged regional information direction indexes for different methods)

The arrow indicated the information flow direction.

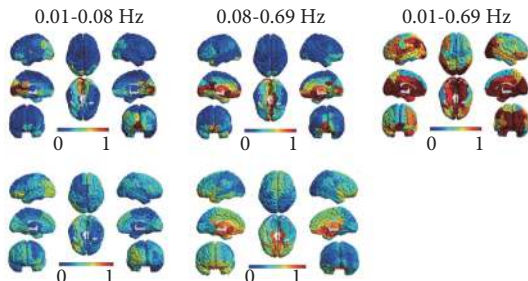


图 6 不同频率段的BOLD信号能量和相对能量分布模式

Fig 6 The power and relative power distribution of the BOLD signals within different frequency bands

First row, the power distribution of the BOLD signals within different frequency bands. Second row, the relative power (divided by the power of the signals within whole frequency band) distribution of the signals within low and high frequency bands. The power was normalized for a better visualization.

个脑区之间信息交互的相对性,可以用于表征特定的脑区在整个脑网络构架中扮演的输出或输入角色。以前的脑电和脑磁研究已经证明了基于TE的优势信息流可以表征人脑信息流模式<sup>[14]</sup>。本研究定义了基于GCA和CCM的优势信息流计算方法,并分析了不同频段内的信息流模式。

低频段内的信息流动模式可以用核心脑区分布来解释。大多数神经中枢位于大脑皮层,尤其是后部皮层,与其他脑区相比,后部皮层表现出相对滞后的信息相位,这可能是低频状态下信息流倾向于从皮层下区传递到外部皮层区,从前部皮层传递到后部皮层的一个原因。此外,在皮层下网络内存在较强的信息交换,但在高级认知网络内表现出较弱的信息流动<sup>[15]</sup>。以往研究指出海马体首

表1 不同频段的信息流模式与绝对及相对信号强度间的Pearson相关性( $r$ 值)Table 1 Pearson's correlation between information flow patterns with power and relative power of different frequency bands ( $r$ )

Index	Relative strength (0.01-0.08 Hz)	Relative strength (0.08-0.69 Hz)	Absolute strength (0.01-0.08 Hz)	Absolute strength (0.08-0.69 Hz)	Absolute strength (0.01-0.69 Hz)
dCCM	-0.54*	-0.81*	0.01	-0.37*	-0.35*
dGCA (Linear)	-0.47*	-0.86*	-0.16	-0.39*	-0.31*
dGCA (Kernel)	0.05	-0.66*	0.62*	-0.05	0.09
dGCA (NPMR)	-0.46*	-0.30	-0.46*	-0.05	-0.10
dTE (Binning)	-0.60*	-0.37*	0.005	-0.14	-0.16
dTE (KNN)	-0.58*	-0.64*	-0.18	-0.20	-0.23
dTE (Permutation)	-0.50*	-0.60*	-0.10	-0.26	-0.11

GCA: Granger causality analysis; KNN: k-nearest neighbors; NPMR: non-parametric multiplicative regression. \*  $P < 0.05$ .

先从感觉和边缘皮层接收信息,然后将信息投射到广泛的大脑皮层区域,这支持了沿皮质下核团-海马-皮层的信息交换路径<sup>[16]</sup>。静息态大脑的广泛功能连接是由海马体和大脑皮层之间的低频活动驱动,海马到皮层的振荡信号驱动全脑水平的BOLD功能连接以及感觉信息处理<sup>[17]</sup>。这项工作表明,海马体和大脑皮层之间的信息传递是低频依赖性的。此外,由于丘脑内的神经活动诱导了不同尺度脑皮层内的低频钙活动,神经元低频活动在丘脑皮层-丘脑网络的信息交换中起着重要作用,对丘脑的低频光遗传学刺激导致分布的大脑皮层内的功能活动广泛升高,这表明丘脑具有触发皮层内神经元活动的潜在能力<sup>[18]</sup>。CABRERA-ALVAREZ等还证明了丘脑在调节默认网络、视觉皮层、听觉皮层和初级感觉运动皮层内的静息态低频振荡中的关键作用<sup>[19]</sup>。ZUMER等<sup>[20]</sup>研究了脑磁与BOLD信号的关系,发现BOLD与高频 $\gamma$ 波呈显著正相关,与低频 $\alpha$ 和 $\beta$ 波呈负相关,表明与不同频率的神经元振荡存在功能差异。低频振荡反映了丘脑-皮层和皮质下-皮层的长程相互作用,而高频振荡则表现出更多的局部神经元活动。不同大脑区域之间的信息流以不同的频率振荡进行信息传递。因此,在不同频率内交换的信息可能具有并行机制,区域神经元信号振荡可能包含了多种频率。来自中间神经网络的前馈信号投射到锥体细胞中,并用特定的频段对信号进行滤波,从而可以被不同的大脑区域接收到与频率相关的信息。因此,并行机制使得来自相同神经元群的多个频率信号可以同时传递到不同的大脑区域。我们的研究结果显示,皮层下区域的低频信号较多,皮层的低频信号较少,这可以用大脑并行机制来解释。此外,多种神经和精神性疾病出现显著的皮层下BOLD信号扰动,例如多发性硬化疾病的丘脑低频BOLD信号强度减弱<sup>[21-22]</sup>,帕金森患者的皮层下核团低频信号扰动<sup>[23]</sup>,轻度认知障碍和阿尔茨海默疾病累及的海马区域的BOLD信号强度降低<sup>[24]</sup>,精神分裂症患者出现的

纹状体BOLD信号网路改变<sup>[25]</sup>,均提示皮层下低频信息传递能力的减弱,同时也提示这些疾病的病理可能首先出现低频信息传递模式的改变。

高频带(0.08 ~ 0.69 Hz)内与低频相反的信息流模式可能是BOLD信号的信噪比造成的,因为高频信号包含的噪声(包括生理噪声和热噪声)较多。此外,皮层下区域的信号信噪比低于大脑皮层,可能导致高频段和全频段内皮层和皮层的因果相互作用能力下降。然而,信号能量和信息流模式不是由信噪比引起的,而是由神经活动引起的。MOFFETT指出,低频信息包含了大部分神经元振荡,而高频信息可能来自其他动态信息处理<sup>[26]</sup>。尽管大脑皮层显示出更多的低频信息,但随着高频率输入,这种情况可能会改变。MARKS等<sup>[27]</sup>发现,当视觉刺激出现时,视觉皮层中既有低频(1 ~ 8 Hz)活动,也有高频(60 ~ 100 Hz)活动。而大部分信号功率来自低频信号(<12 Hz),显示出局部低频电势反射出自然的视觉刺激。但高频( $\gamma$ 波)信息与皮层的周期性抑制和激发有关。此外, $\gamma$ 频率与认知功能(如记忆构建和感觉处理)等高级大脑功能有关,在调节大脑区域间信息交换中起关键作用,从而增强了不同大脑区域之间的有效互动。基于rs-fMRI的功能的子网络与不同频率的脑电和脑磁信号中特定或多个节律有关。即使是由低频BOLD波动(<0.1 Hz)得出的子网络也与脑电节律表现出显著的相关性<sup>[28]</sup>。ALLEN等<sup>[29]</sup>发现,在相对高频带(如8 ~ 13 Hz的 $\alpha$ 波)内,皮质下核和枕叶存在显著的不同步,但在低频带(如1 ~ 4 Hz的 $\delta$ 波)内表现出强烈的同步性。LIN等<sup>[30]</sup>发现,基于频域GCA和rs-fMRI在高频段(2.5 Hz和5 Hz)内存在明显前馈相互作用,这表明信息从后皮层流入前皮层。KHAMECHIAN等<sup>[31]</sup>研究表明,额叶和顶叶的自上而下的交互作用依赖于低频信息,而自下而上的相互作用依赖于高频信息,表明自上而下的信息来源于额叶,自下而上的信息来源于感觉皮层。因此,高频内的信息流模式可能是由于大脑

区域之间自下而上的相互作用造成的,这些高频可能在皮层下区域的调节中发挥作用。此外,信息流模式也可能与脑枢纽的分布有关。PARIZ等发现,具有高频振荡的大脑区域往往是大脑中枢,并倾向于传递信息<sup>[32]</sup>。脑中枢处理高级神经活动,具有很强的信息输出能力。来自后皮层的高频信息流入皮层下和前部区域可能与高级信息编码和产生的高频fMRI信号有关。大脑皮层区域与视觉、认知、感觉、运动和学习等密切相关,而其高频信息占主导的传递模式与皮层下核团具有显著差异。癫痫患者的大脑皮层高频异常信号的发生和信息传递也提示大脑皮层高频信息输出的能力。另外,经颅磁刺激和电刺激采用的高频刺激也表明大脑皮层具有向全脑传递高频信号的能力<sup>[33-35]</sup>。该高频信号的由皮层向其他脑区的传递模式,可以解释由皮层高频刺激产生的病理机制以及高频治疗反应的生理机制和网络基础。

本研究还发现,在低频段和高频段,优势信息流指数与相对能量之间存在显著的负相关,表明信息驱动和接收所需的能量是不同的。信息输出需要的能量较少,而信息接收或高级处理需要更多的能量。前人研究表明,神经元的低频振荡呈现出两种状态。一种是上升状态,表现为敏感的突触活动,另一种是下降状态,呈现出相对静态和稳定的突触活动。这两种状态交替出现。上升状态强度:突触输入对弱刺激和低阈值刺激的敏感性,这可以解释信息流模式与低频段相对能量分布之间的关系。神经相互作用的能量主要与突触后活动和动作电位传导有关,需要较少的能量。此外,脑电图研究发现,低频信号的振幅大,高频信号的振幅小,对大脑活动的影响较小。我们的研究表明,低频相对能量大,位于大脑皮层,而皮层下区域的相对能量则没有,这可能与来自皮层下区域的信息在低频带内流入大脑皮层有关。此外,高频能量在皮层中表现出来,这与前人发现皮层包含高频信息但能量低的发现相对应。

本研究存在一些局限性:首先,应采用来自HCP和其他研究中心更大样本的多中心BOLD rs-fMRI数据集来验证当前结果,当前小样本研究可能导致选择偏倚以及存在计算分析的鲁棒性问题;其次,应采用更详细的频带分析来探索潜在的频率依赖性神经元相互作用;再次,应进一步研究改进的计算方法和参数优化方法,以减少GCA滞后阶数、TE偏置或解决强耦合中的CCM限制;最后,应结合脑磁和脑电交叉验证fMRI的结果。

\* \* \*

**作者贡献声明** 卓芝政负责论文构思、正式分析、调查研究、研究方法、研究项目管理、提供资源、软件、验证、可视化和初稿写作,李朱玥

融负责数据审编和审读与编辑写作,刘亚欧负责数据审编、监督指导、审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** ZHUO Zhizheng is responsible for conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, and writing--original draft. LI Zhuyuerong is responsible for data curation and writing--review and editing. LIU Yaou is responsible for data curation, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

## 参 考 文 献

- [1] PARK H J, FRISTON K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*, 2013, 342(6158): 1238411. doi: 10.1126/science.1238411.
- [2] Van den HEUVEL M P, HULSHOFF POL H E. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(8): 519-534. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.
- [3] HUANG J. Greater brain activity during the resting state and the control of activation during the performance of tasks. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5027. doi: 10.1038/s41598-019-41606-2.
- [4] SEGUIN C, SPORNS O, ZALESKY A. Brain network communication: concepts, models and applications. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(9): 557-574. doi: 10.1038/s41583-023-00718-5.
- [5] BAI Y, YANG L, MENG X, et al. Breakdown of effective information flow in disorders of consciousness: Insights from TMS-EEG. *Brain Stimul*, 2024, 17(3): 533-542. doi: 10.1016/j.brs.2024.04.011.
- [6] CHEN O Y, CAO H, REINEN J M, et al. Resting-state brain information flow predicts cognitive flexibility in humans. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3879. doi: 10.1038/s41598-019-40345-8.
- [7] SMITHA K A, AKHIL RAJA K, ARUN K M, et al. Resting state fMRI: a review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*, 2017, 30(4): 305-317. doi: 10.1177/1971400917697342.
- [8] WANG X, WANG R, LI F, et al. Large-scale granger causal brain network based on resting-state fMRI data. *Neuroscience*, 2020, 425: 169-180. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.11.006.
- [9] LIAO W, DING J, MARINAZZO D, et al. Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI. *Neuroimage*, 2011, 54(4): 2683-2694. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.007.
- [10] JIAN C, LIU H, DENG L, et al. Stroke-induced alteration in multi-layer information transmission of cortico-motor system during elbow isometric contraction modulated by myoelectric-controlled interfaces. *J Neural Eng*, 2021, 18(4). doi: 10.1088/1741-2552/ac18ae.
- [11] WANG Y, LIU M, ZHENG W, et al. Causal brain network predicts surgical outcomes in patients with drug-resistant epilepsy: a retrospective comparative study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2024, 32: 2719-2726. doi: 10.1109/TNSRE.2024.3433533.
- [12] 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.
- [13] PATEL P, van der HEIJDEN K, BICKEL S, et al. Interaction of bottom-up and top-down neural mechanisms in spatial multi-talker speech perception. *Curr Biol*, 2022, 32(18): 3971-3986e4. doi: 10.1016/j.cub.2022.07.047.
- [14] VICENTE R, WIBRAL M, LINDNER M, et al. Transfer entropy-a model-

- free measure of effective connectivity for the neurosciences. *J Comput Neurosci*, 2011, 30(1): 45-67. doi: [10.1007/s10827-010-0262-3](https://doi.org/10.1007/s10827-010-0262-3).
- [15] McFADYEN J, DOLAN R J, GARRIDO M I. The influence of subcortical shortcuts on disordered sensory and cognitive processing. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(5): 264-276. doi: [10.1038/s41583-020-0287-1](https://doi.org/10.1038/s41583-020-0287-1).
- [16] ZHANG L, WANG J, SUN H, *et al*. Interactions between the hippocampus and the auditory pathway. *Neurobiol Learn Mem*, 2022, 189: 107589. doi: [10.1016/j.nlm.2022.107589](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2022.107589).
- [17] CHAN R W, LEONG A T L, HO L C, *et al*. Low-frequency hippocampal-cortical activity drives brain-wide resting-state functional MRI connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(33): E6972-E6981. doi: [10.1073/pnas.1703309114](https://doi.org/10.1073/pnas.1703309114).
- [18] WANG X, LEONG A T L, CHAN R W, *et al*. Thalamic low frequency activity facilitates resting-state cortical interhemispheric MRI functional connectivity. *Neuroimage*, 2019, 201: 115985. doi: [10.1016/j.neuroimage.2019.06.063](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.063).
- [19] CABRERA-ALVAREZ J, DOORN N, MAESTU F, *et al*. Modeling the role of the thalamus in resting-state functional connectivity: Nature or structure. *PLoS Comput Biol*, 2023, 19(8): e1011007. doi: [10.1371/journal.pcbi.1011007](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011007).
- [20] ZUMER J M, BROOKES M J, STEVENSON C M, *et al*. Relating BOLD fMRI and neural oscillations through convolution and optimal linear weighting. *Neuroimage*, 2010, 49(2): 1479-1489. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.09.020](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.020).
- [21] d'AMBROSIO A, HIDALGO de la Cruz M, VALSASINA P, *et al*. Structural connectivity-defined thalamic subregions have different functional connectivity abnormalities in multiple sclerosis patients: Implications for clinical correlations. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(12): 6005-6018. doi: [10.1002/hbm.23805](https://doi.org/10.1002/hbm.23805).
- [22] GIANNI C, BELVISI D, CONTE A, *et al*. Altered sensorimotor integration in multiple sclerosis: a combined neurophysiological and functional MRI study. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(9): 2191-2198. doi: [10.1016/j.clinph.2021.05.028](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.028).
- [23] CONTI M, BOVENZI R, GARASTO E, *et al*. Brain functional connectivity in de novo parkinson's disease patients based on clinical EEG. *Front Neurol*, 2022, 13: 844745. doi: [10.3389/fneur.2022.844745](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844745).
- [24] LANGELLA S, SADIQ M U, MUCHA P J, *et al*. Lower functional hippocampal redundancy in mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 61. doi: [10.1038/s41398-020-01166-w](https://doi.org/10.1038/s41398-020-01166-w).
- [25] LI A, ZALESKY A, YUE W, *et al*. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. *Nat Med*, 2020, 26(4): 558-565. doi: [10.1038/s41591-020-0793-8](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0793-8).
- [26] MOFFETT S X, O'MALLEY S M, MAN S, *et al*. Dynamics of high frequency brain activity. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15758. doi: [10.1038/s41598-017-15966-6](https://doi.org/10.1038/s41598-017-15966-6).
- [27] MARKS T D, GOARD M J. Stimulus-dependent representational drift in primary visual cortex. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5169. doi: [10.1038/s41467-021-25436-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25436-3).
- [28] KAJIMURA S, MARGULIES D, SMALLWOOD J. Frequency-specific brain network architecture in resting-state fMRI. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2964. doi: [10.1038/s41598-023-29321-5](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29321-5).
- [29] ALLEN E A, DAMARAJU E, EICHELE T, *et al*. EEG signatures of dynamic functional network connectivity states. *Brain Topogr*, 2018, 31(1): 101-116. doi: [10.1007/s10548-017-0546-2](https://doi.org/10.1007/s10548-017-0546-2).
- [30] LIN F H, CHU Y H, HSU Y C, *et al*. Significant feed-forward connectivity revealed by high frequency components of BOLD fMRI signals. *Neuroimage*, 2015, 121: 69-77. doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.07.036](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.036).
- [31] KHAMECHIAN M B, DALIRI M R, TREUE S, *et al*. Coupled oscillations orchestrate selective information transmission in visual cortex. *PNAS Nexus*, 2024, 3(8): pgae288. doi: [10.1093/pnasnexus/pgae288](https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae288).
- [32] PARIZ A, ESFAHANI Z G, PARSIS S, *et al*. High frequency neurons determine effective connectivity in neuronal networks. *Neuroimage*, 2018, 166: 349-359. doi: [10.1016/j.neuroimage.2017.11.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.014).
- [33] PENG Z W, ZHOU C H, XUE S S, *et al*. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation regulates neural oscillations of the hippocampus and prefrontal cortex in mice by modulating endocannabinoid signalling. *J Affect Disord*, 2023, 331: 217-228. doi: [10.1016/j.jad.2023.03.066](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.066).
- [34] WANG C, ZENG Q, YUAN Z, *et al*. Effects of low-frequency (0.5 Hz) and high-frequency (10 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation on neurological function, motor function, and excitability of cortex in ischemic stroke patients. *Neurologist*, 2023, 28(1): 11-18. doi: [10.1097/NRL.0000000000000435](https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000435).
- [35] YANG C, JUNG B, LEE S H. Transcranial electrical stimulation: clinical implication and practice for treatment of psychiatric illness. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2024, 22(3): 391-404. doi: [10.9758/cpn.23.1118](https://doi.org/10.9758/cpn.23.1118).

(2024-08-30收稿, 2025-04-16修回)

编辑 汤洁



**开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

**OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*