

Effective connectivity

Christian Büchel

SPM Kurs 2011, Hamburg



buechel@uke.uni-hamburg.de

Institute for Systems Neuroscience
NeuroImage Nord
UKE Hamburg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf



Inhalt

- **Konnektivität: Definitionen**
- **Regressionsmodelle**
 - Psycho-physiologische Interaktionen (PPIs)
 - Subject x physiologische Interaktion
- **Dynamic Causal Modelling (DCM):**
 - Konzept
 - Das bilineare Modell der neuronalen Ebene
 - Das hämodynamische Modell
 - DCM-Parameter: Schätzung, Interpretation, Inferenz
 - Praktisches Vorgehen in SPM
 - Beispiel: Bewegungsspezifische Aufmerksamkeit

Integration vs. Segregation

Funkt. Spezialisierung

univariate Analysen regional
spezifischer Effekte: welche Areale
konstituieren ein neuronales System?

Funktionelle Integration

uni- oder multivariate Analysen inter-
regionaler Effekte: wie interagieren
die Areale eines Systems?

Funkt. Konnektivität

= zeitliche Korrelation zwischen
räumlich separierten
neurophysiologischen Prozessen

universelle Definition

Effektive Konnektivität

= den Einfluß, den ein neuronales
System auf ein anderes ausübt

modell-abhängige Definition

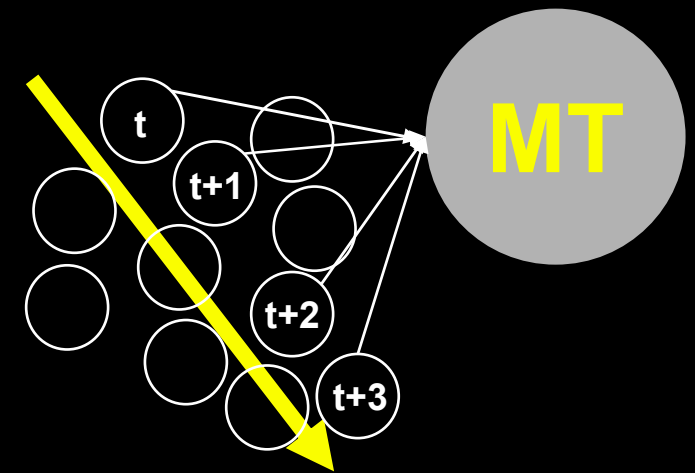
Functional specialisation vs. integration

λ “Area MT neurons are highly *selective* to the direction of motion within their *receptive fields*” Scannell & Young, 1999

λ What determines direction selection ?

λ What determines the receptive field ?

λ Functional specialisation as the result of functional integration



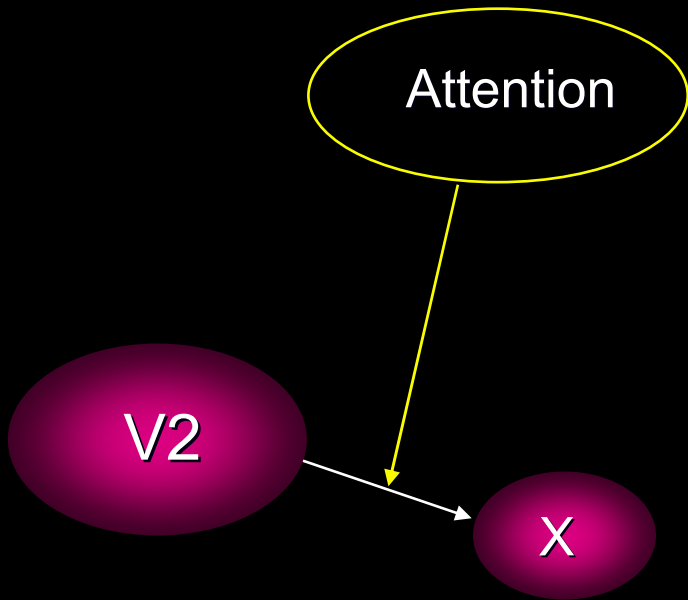
V2 neurons

Psycho-physiologische Interaktionen (PPI)

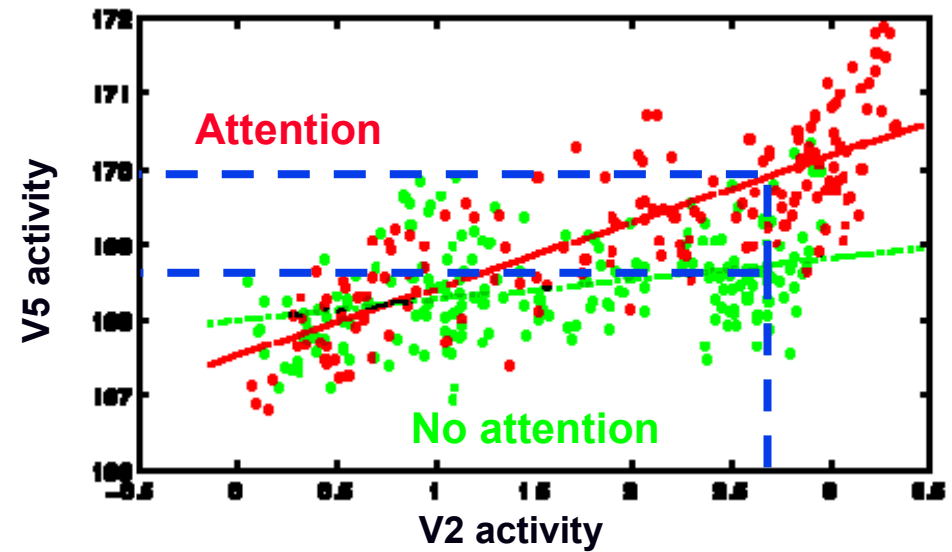
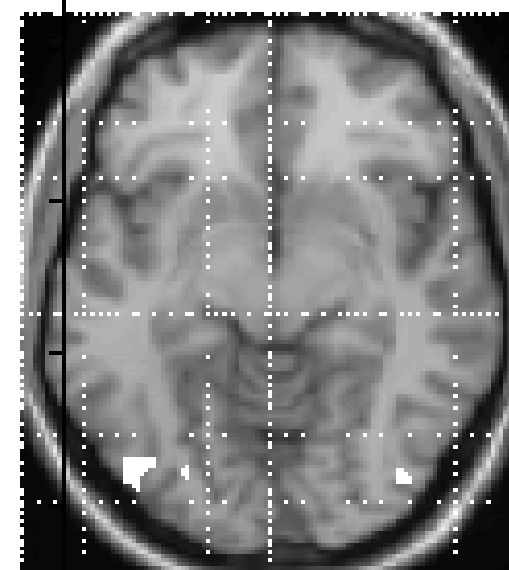
- Bilineares Modell, wie sich der Einfluß einer Region A auf eine Region B in Abhängigkeit vom psychologischen Kontext C ändert: $A \times C \rightarrow B$
- C kann z.B. ein Kontrast zweier Bedingungen ($C_1=1$, $C_2= -1$, 0 sonst) oder eine parametrische Variable sein.
- Eine PPI entspricht einem kontext-abhängigen Unterschied in den Regressionsgeraden zweier regionaler Zeitserien.

Psychophysiological interactions:

Attentional modulation of V1/V2 -> V5/MT influences



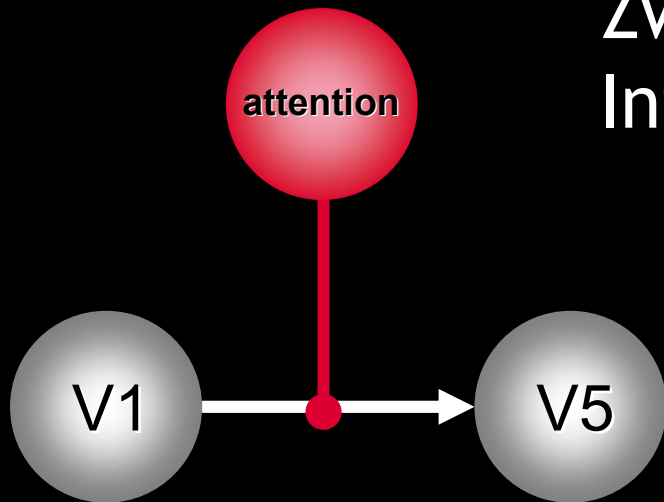
Hypothesis: area X is V5/MT



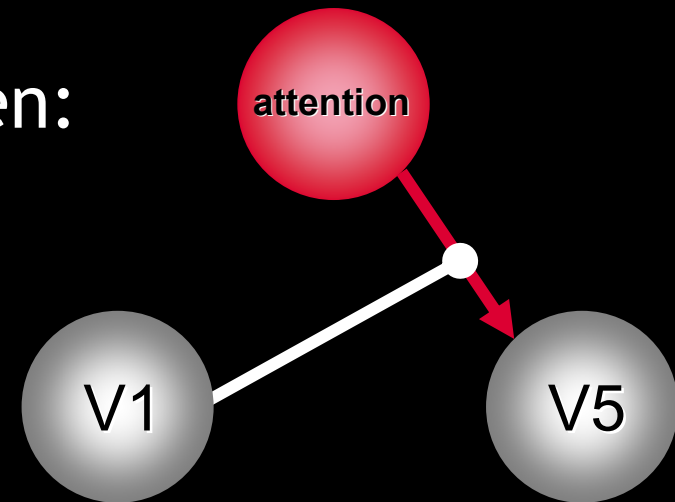
PPI: das statistische Modell und seine Interpretation

$$x_i = [V1 \times C] \cdot \beta_1 + V1 \cdot \beta_2 + C \cdot \beta_3 + G \cdot \beta_G + e_i$$

Zwei mögliche Interpretationen:



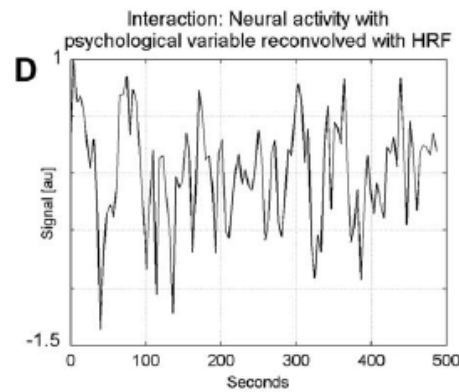
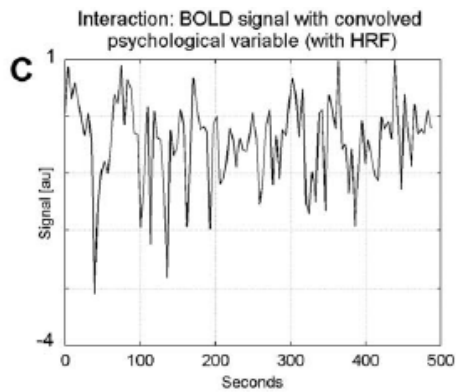
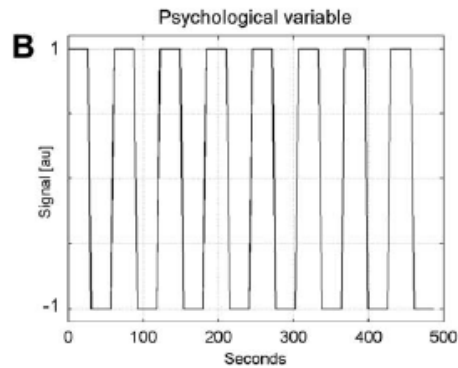
Modulation von V1→V5 durch Aufmerksamkeit



Modulation des Einflusses von Aufmerksamkeit auf V5 durch V1-Aktivität

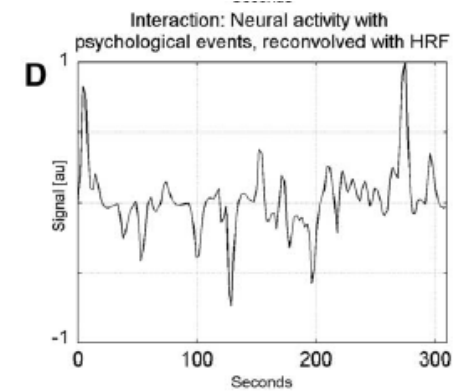
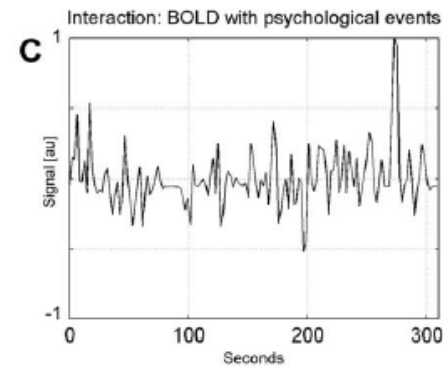
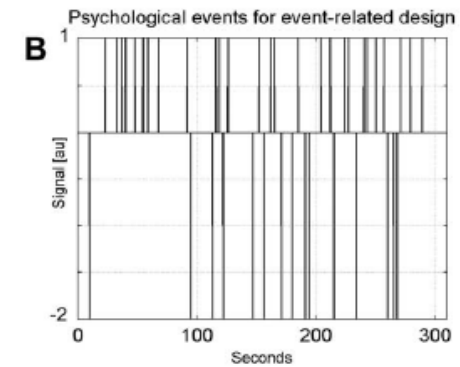
Grenzen der PPI

Block design



$$(P \otimes \text{HRF}) \cdot x \approx ((P \cdot x) \otimes \text{HRF})$$

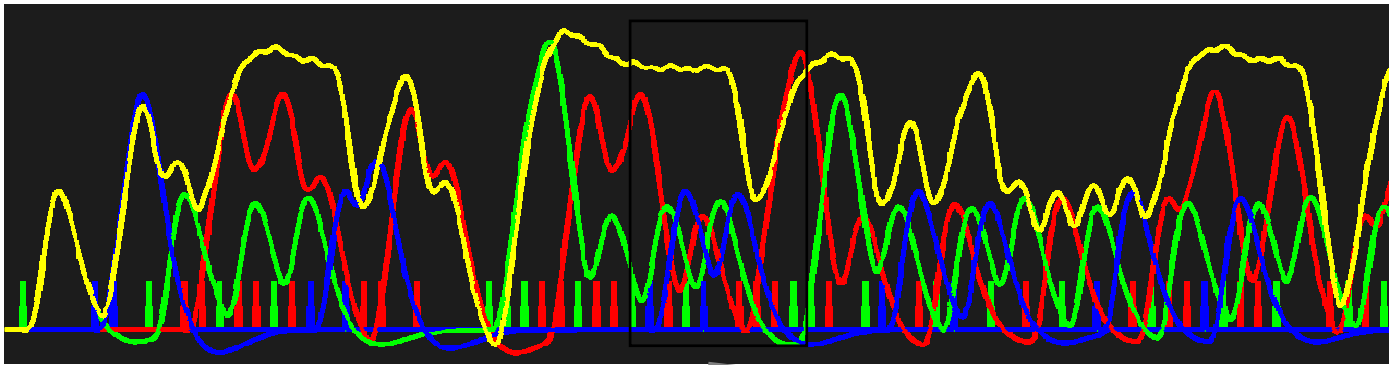
Rapid event related



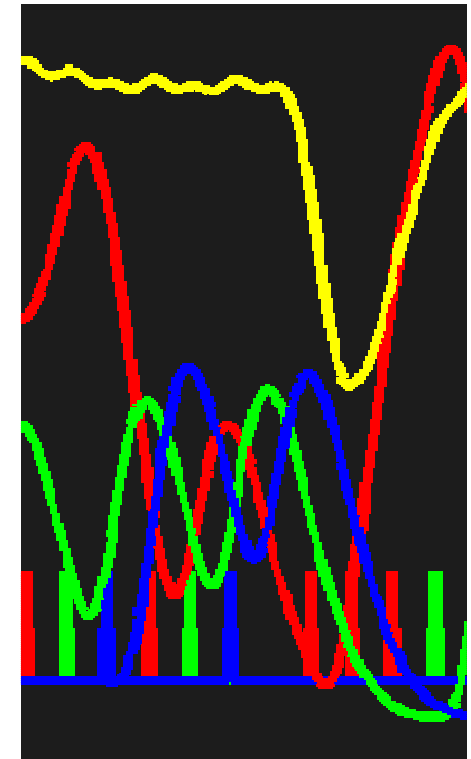
$$(P \otimes \text{HRF}) \cdot x \neq ((P \cdot x) \otimes \text{HRF})$$

Limitations

HRF is a low-pass filter
conditions ?

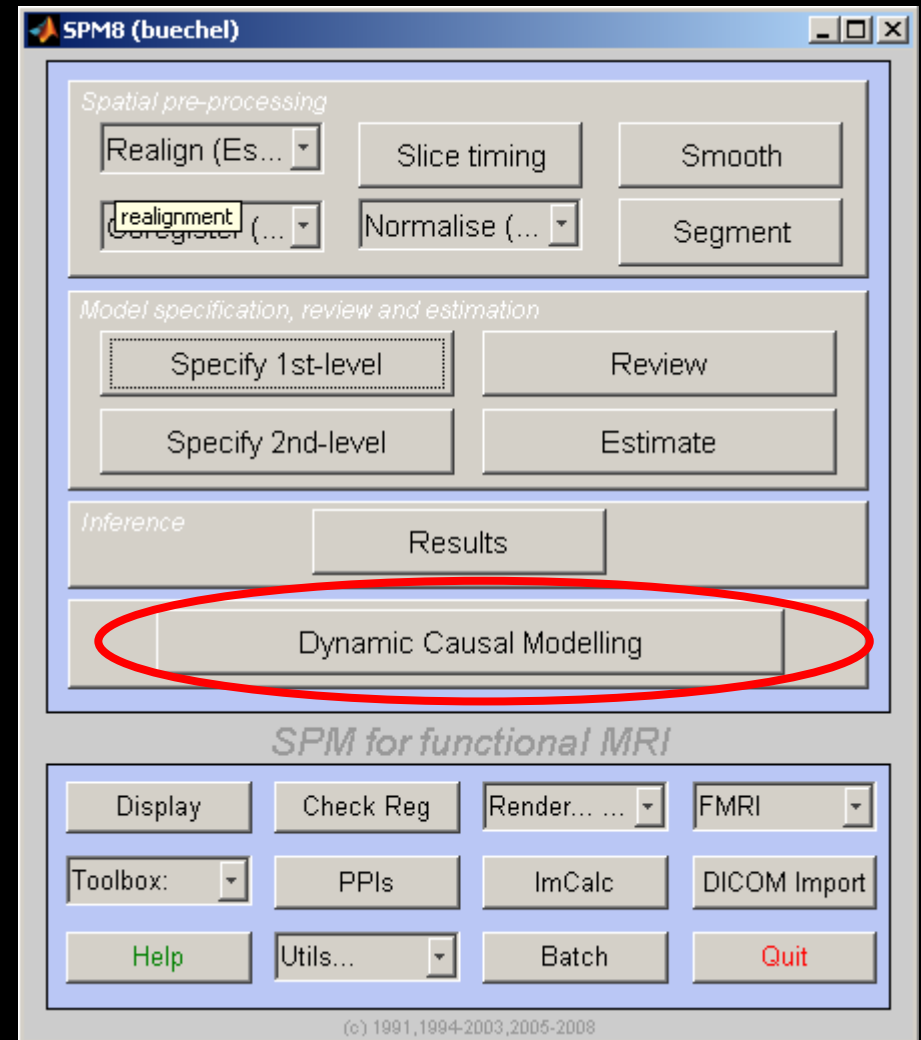


- Interaction analysis ???
- $(P \otimes \text{HRF}) \cdot x \neq ((P \cdot x) \otimes \text{HRF})$
 - P - neuronal activity in region A
 - HRF - hemodynamic response function
 - x - psychological variable (condition)
- Deconvolution



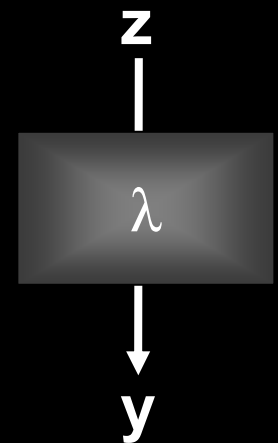
Dynamic Causal Modelling (DCM)

- Friston et al. 2003, NeuroImage 19:1273
- implementiert in SPM8
- bilineares Modell effektiver Konnektivität



DCM – konzeptuelle Übersicht

- Modellierung eines kognitiven Systems auf neuronalen Ebene
- neuronale Dynamik (z) wird durch hämodynamisches Vorwärtsmodell (λ) in areal-spezifische BOLD-Signale (y) “übersetzt”



Ziel: Parameter auf der neuronalen Ebene so zu schätzen, dass die modellierten BOLD-Signale den experimentell gemessenen BOLD-Signalen möglichst gut entsprechen.

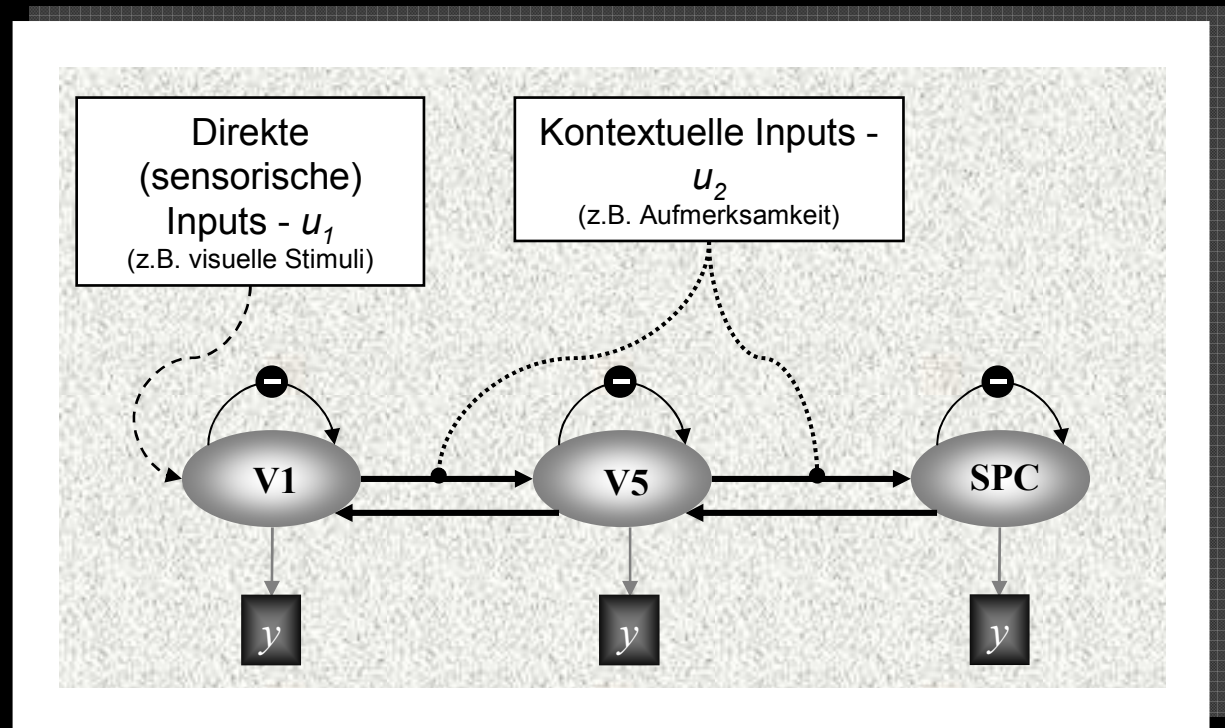
DCM: die neuronale Ebene

- Was modelliert DCM auf der neuronalen Ebene?
 - Veränderung eines neuronalen “Zustands” über die Zeit
 - neuronaler Zustand repräsentiert durch Variable z
 - kein direktes biophysikalisches Korrelat, am ehesten lokales Feldpotential
- DCM: Hirn = nicht-lineares, deterministisches System
- Zustandsänderungen abhängig von:
 - dem aktuellen Zustand (z),
 - den Inputs in das System (u),
 - mehreren Systemparametern (θ^n).

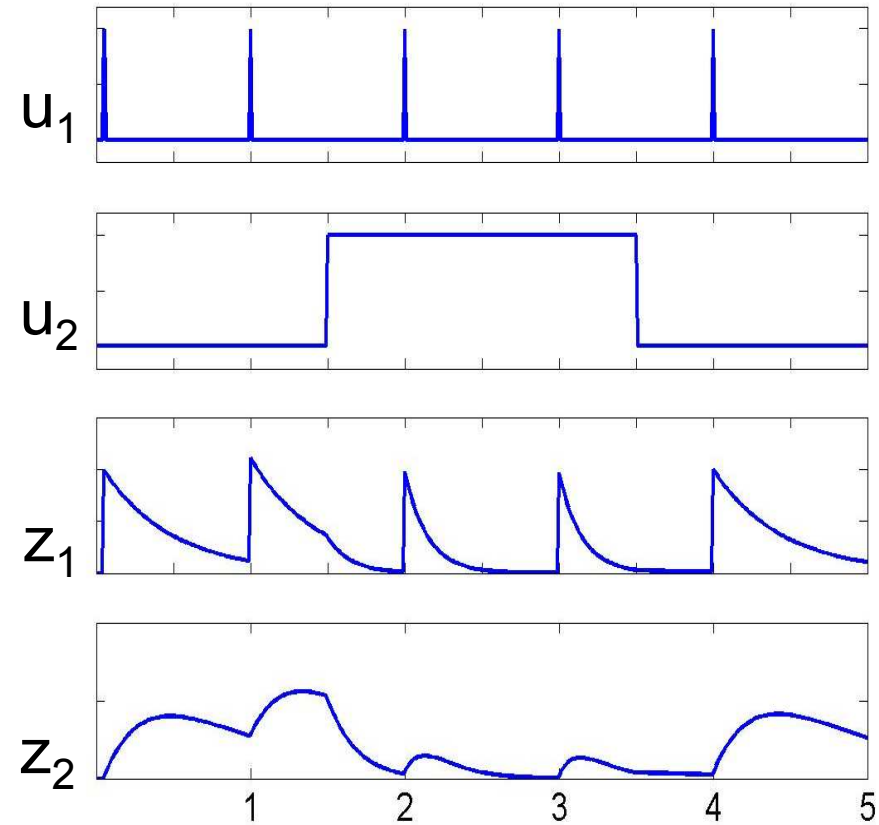
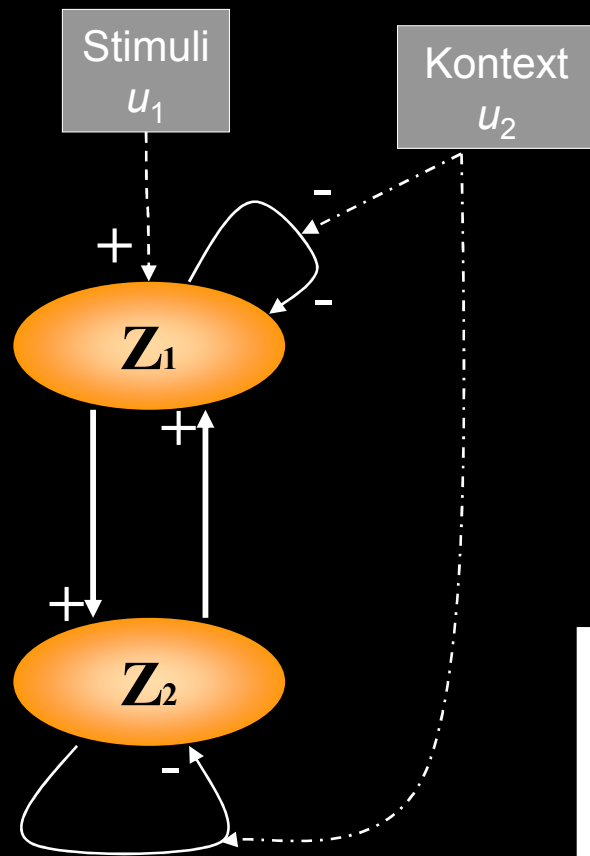
$$\dot{z} = F(z, u, \theta^n)$$

- In DCM hängt die neuronale Dynamik des modellierten Systems von 4 Parametern $\theta^n = \{A, B, C, \sigma\}$ ab:
 - intrinsische Konnektivität → bestimmt, welche Areale einander wie beeinflussen → **A**
 - kontextuelle Inputs → verändern Verbindungsstärken → **B**
 - direkte (sensorische) Inputs → “injizieren” Aktivität ins Modell → **C**
 - areal-intrinsische Inhibition → läßt induzierte Aktivität wieder abklingen → **σ**

- Aktivität im System wird allein durch direkte Inputs (C) erzeugt → keine Spontanaktivität der Areale
- θ^n wird durch ein Bayes-Schätzverfahren ermittelt



Beispiel: generierte Daten



$$\dot{z} = Az + u_2 B^2 z + C u_1$$

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma & a_{12} \\ a_{21} & \sigma \end{bmatrix} z + u_2 \begin{bmatrix} b_{11}^2 & 0 \\ 0 & b_{22}^2 \end{bmatrix} z + \begin{bmatrix} c_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}$$

Das bilineare Modell

Neural state equation $\dot{z} = F(z, u, \theta)$

Neuronale Zustands-änderungen

intrinsische Konnektivität

kontext-abhängige Konnektivität

direkte Inputs

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \vdots \\ \dot{z}_n \end{bmatrix} = \left\{ \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} + \sum_{j=1}^m u^j \begin{bmatrix} b_{11} & \cdots & b_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{n1} & \cdots & b_{nn} \end{bmatrix} \right\} \begin{bmatrix} z_1 \\ \vdots \\ z_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} c_{11} & \cdots & c_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1} & \cdots & c_{nm} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_m \end{bmatrix}$$

Das bilineare Modell $\dot{z} \approx (A + \sum u_j B^j)z + Cu$

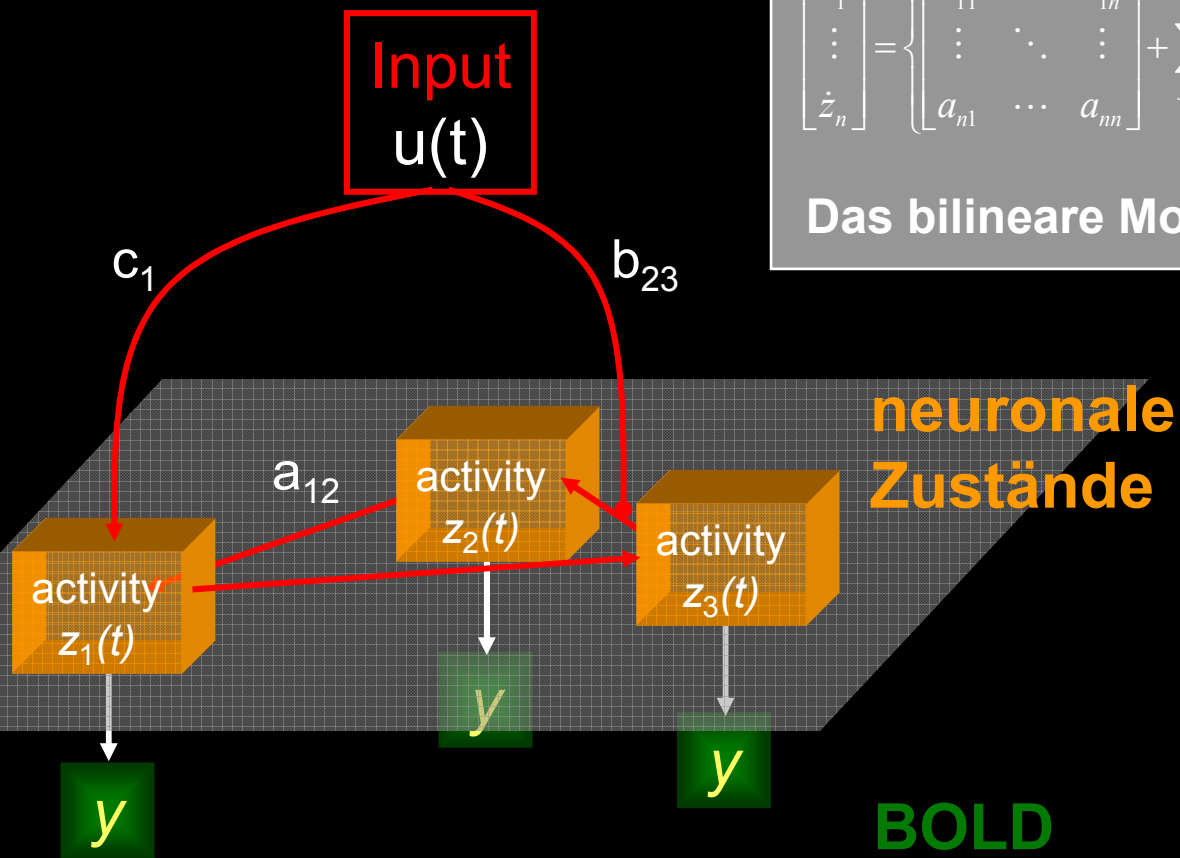
Integration

z

λ

Hämodynamisches Modell

y



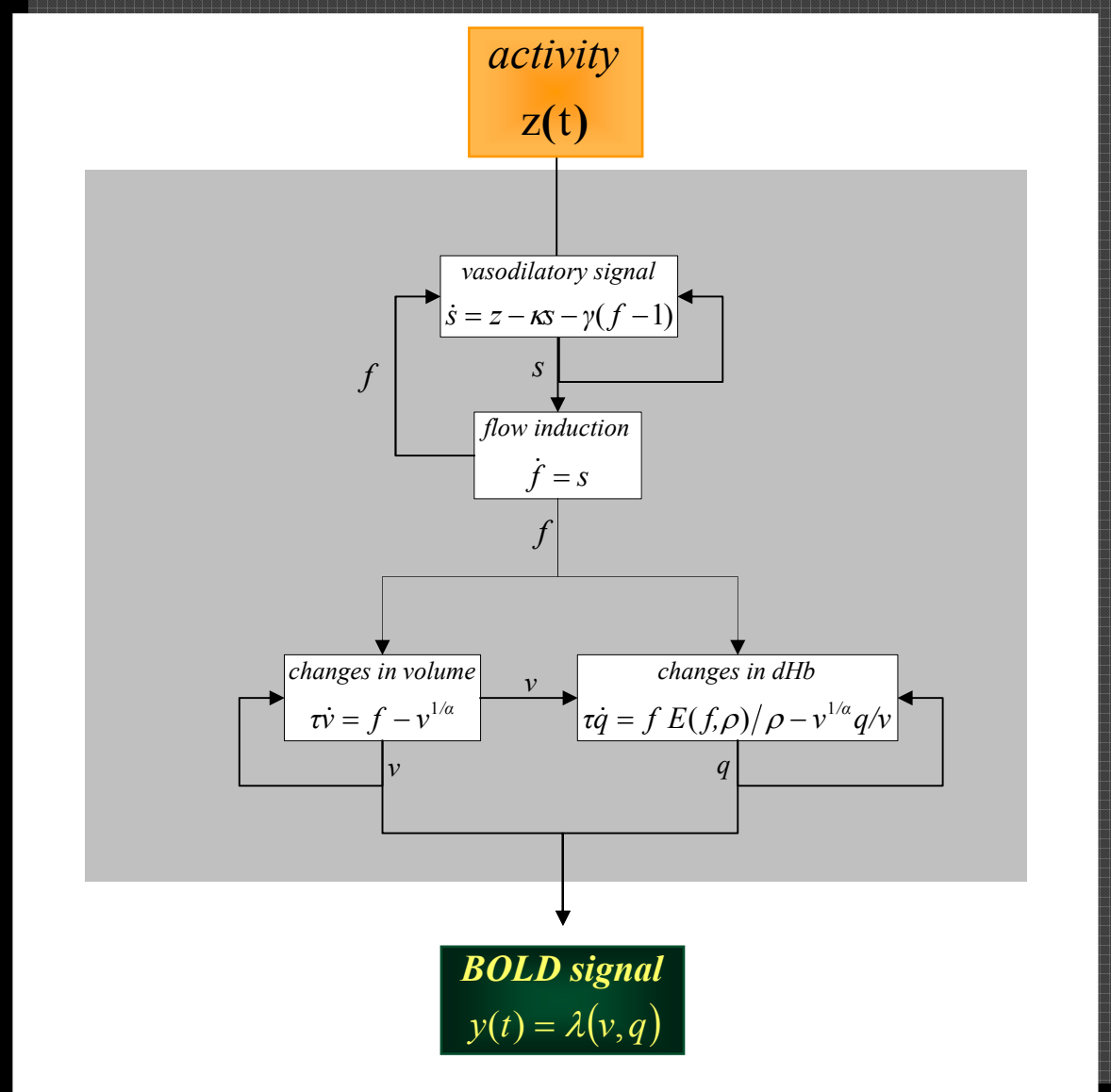
Das hämodynamische Modell

- 5 hämodynamische Parameter:

$$\theta^h = \{\kappa, \gamma, \tau, \alpha, \rho\}$$



- wichtig für Modell-Fitting, aber uninteressant für statistische Inferenz
- Empirisch ermittelte *a priori*-Verteilungen.
- Werden für jedes Areal separat gefittet (wie neuronale Parameter).

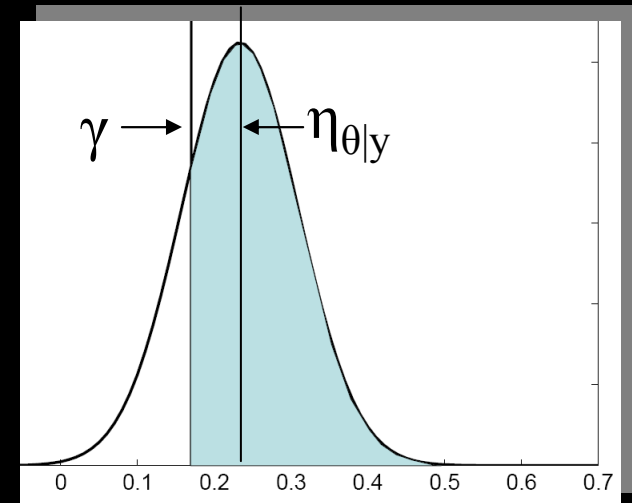


Interpretation der neuronalen Parameter-Werte

- Dynamisches Modell (Differentialgleichungen) → Parameter entsprechen Geschwindigkeitskonstanten (Hz), mit denen Einflüsse übertragen werden
- Identische zeitliche Skalierung in allen Arealen durch Faktorisierung von A und B mit σ : Alle Verbindungsstärken sind relativ zu den Selbstverbindungen.
- Jeder Parameter wird durch Mittelwert ($\eta_{\theta|y}$) und Kovarianz seiner *a posteriori*-Verteilung gekennzeichnet. Der Mittelwert lässt sich stat. mit einer Schwelle γ vergleichen (s.u.).

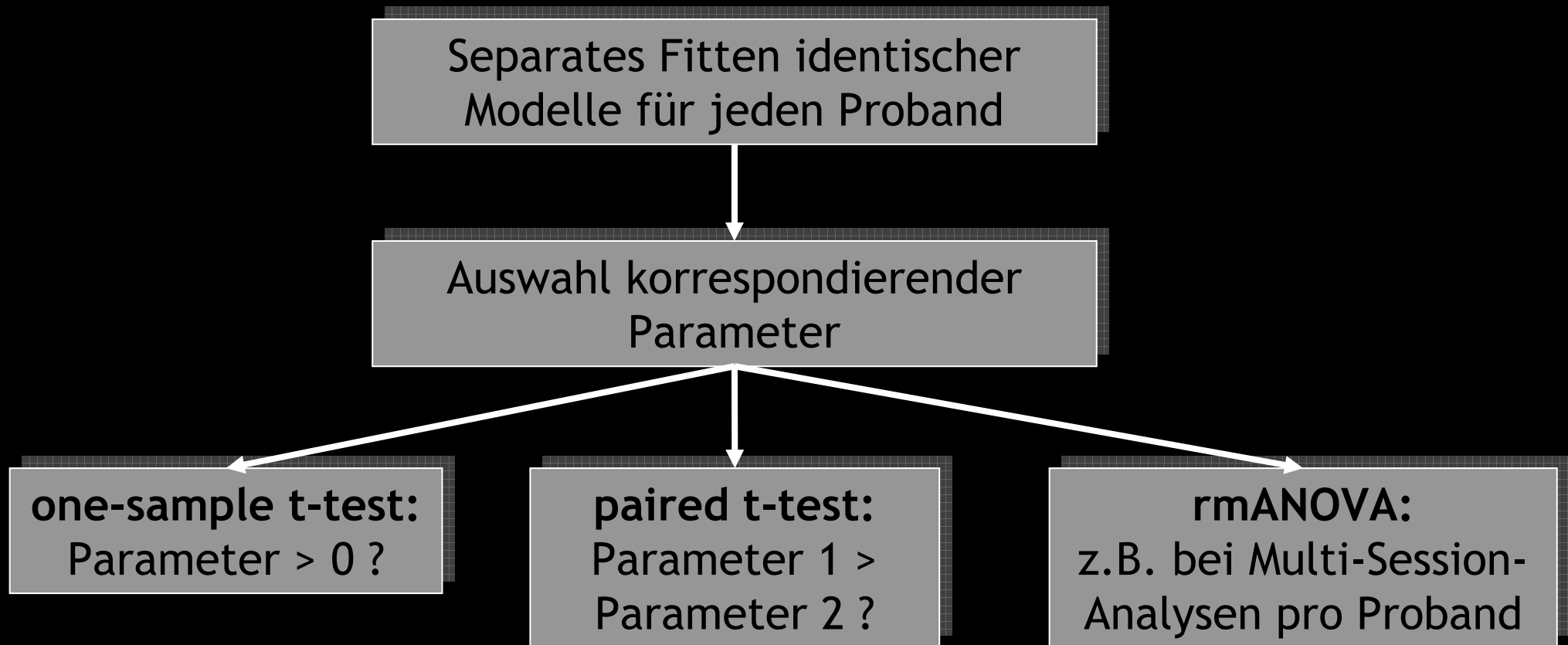
$$\theta^n = \{A, B, C, \sigma\}$$

$$A \rightarrow \sigma A = \sigma \begin{bmatrix} -1 & a_{12} & \cdots \\ a_{21} & -1 & \\ \vdots & & \ddots \end{bmatrix}$$



Statistische Inferenz auf DCM-Parametern: Gruppen-Analyse

- Analog zu “random effects”-Analysen in SPM können 2nd-Level-Analysen auf DCM-Parametern durchgeführt werden:



Planung einer DCM-Studie

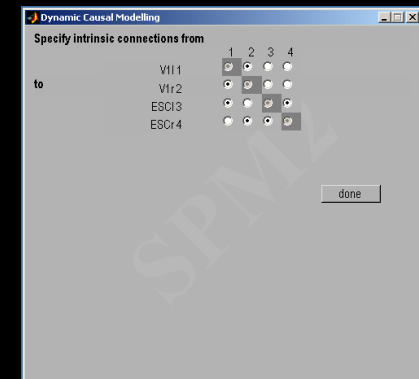
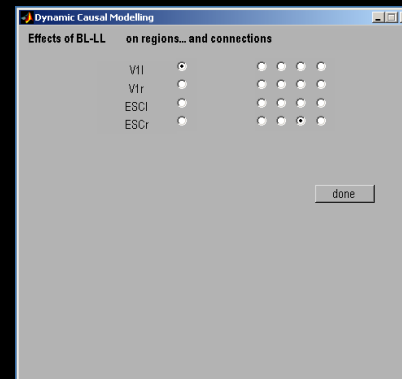
- **Geeignetes experimentelles Design:**
 - bevorzugt multi-faktoriell (z.B. 2 x 2)
 - evtl. ein Faktor, der den sensorischen Input variiert
 - evtl. ein Faktor, der den kontextuellen Input variiert
- **TR:**
 - möglichst kurz (optimal: < 2 s)
- **Hypothese und Modell:**
 - spezifische *a priori* Hypothese festlegen
 - welche Parameter sind relevant?
 - sicherstellen, dass das angestrebte Modell auch geeignet ist, diese Hypothese zu testen → initiale Simulation
 - Inferenz-Kriterien festlegen

Praktische Schritte einer DCM-Studie - I

1. Normale SPM-Analyse (für jeden Proband einzeln)
 - DCMs werden separat für jede Session gefittet → Möglichkeit der Konkatenierung bedenken (ansonsten Sessions einzeln fitten und z.B. repeated measures ANOVA auf der 2. Ebene)
2. Definition des Modells
 - Welche Areale & welche Verbindungen?
 - Welche sensorischen & kontextuellen Inputs?
 - Welche Parameter repräsentieren meine Hypothese?
 - Wie kann ich die Spezifität meiner Ergebnisse zeigen?
3. Entscheidung über die Form der Analyse & Inferenz:
 - Falls Einzelanalyse: stat. Schwelle? Kontraste?
 - Falls Gruppenanalyse: welches 2nd-Level Modell?

Praktische Schritte einer DCM-Studie - II

4. Extraktion der Zeitserien, z.B. per VOI-Tool
 - cave: anatomisch & funktionelle Standardisierung wichtig bei Gruppenanalysen!
5. Evtl. Definition einer neuen Design-Matrix, falls die “normale” Design-Matrix die Inputs nicht adäquat repräsentiert
 - NB: DCM liest nur die Timing-Information für jeden Input aus der Design-Matrix, Modell braucht nicht geschätzt zu sein.
6. Definition des Modells
 - per DCM-GUI oder Batch



Praktische Schritte einer DCM-Studie - III

7. DCM-Parameterschätzung

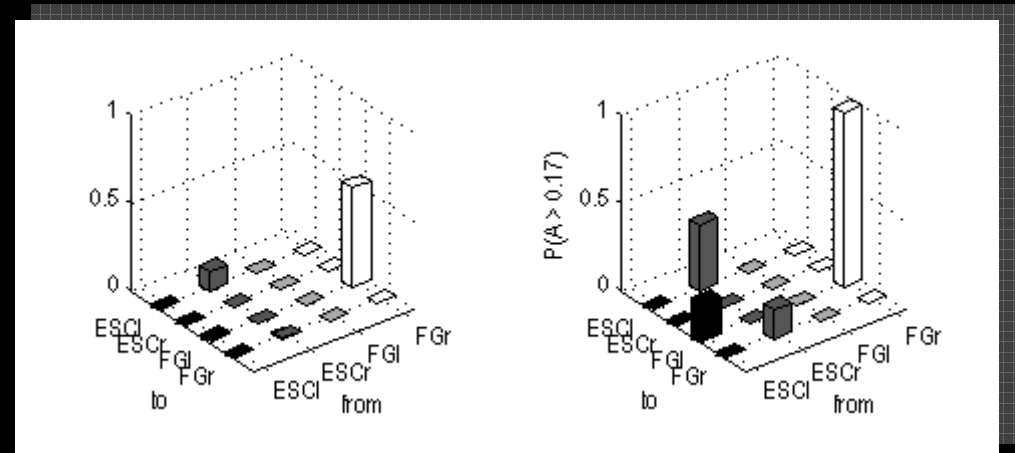
- cave: Modelle mit vielen Regionen & Scans können speicherplatzhungrig & rechenintensiv sein!

8. Modelloptimierung:

- Können Parameter weggelassen werden, ohne dass der Modell-Fit signifikant abnimmt?
- Erklärt ein komplexeres Modell die Daten signifikant besser?

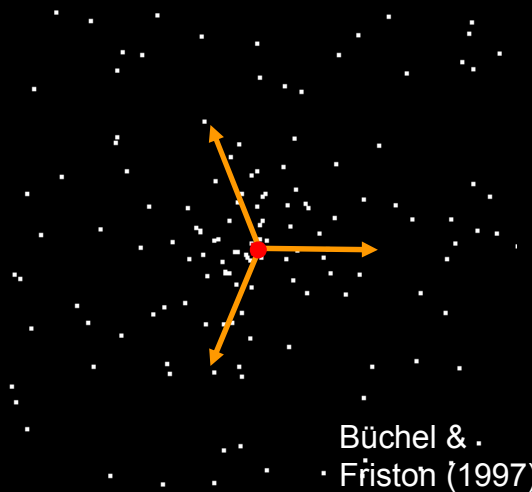
9. Testen der Hypothese

Stat. Test auf den relevanten Parametern (je nach gewählter Form der Inferenz)



Beispiel: Attention to motion

Stimuli + Aufgabe



250 radial sich bewegende Punkte (4.7 °/s)

Bedingungen:

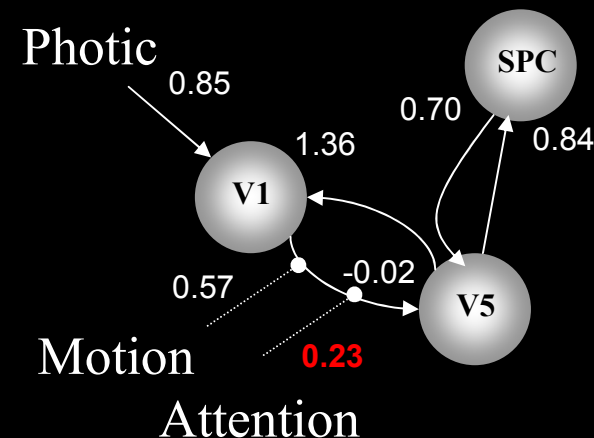
F - nur Fixationspunkt

A - Bewegung + Aufmerksamkeit ("detect changes")

N - Bewegung o. Aufmerksamkeit

S -stationäre Punkte

Einzelproband-DCM



- Motion und Aufmerksamkeit modulieren die Verbindung V1→V5.
- Die intrinsische Verbindung V1→V5 ist bei Abwesenheit von Bewegung unbedeutend.

Summary

True dynamic model

system of differential equations

Models of

Hemodynamics in a single region

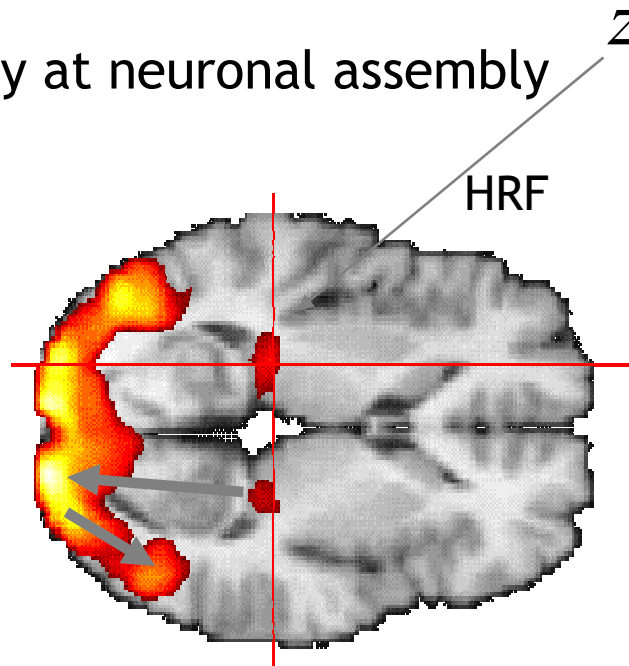
Neuronal interactions

Constraints on

Connections, Hemodynamic parameters

$$\begin{aligned}\dot{z} &\approx Az + \sum u_j B^j z + Cu \\ &= \left(A + \sum u_j B^j \right) z + Cu\end{aligned}$$

Assess effective connectivity at neuronal assembly level



EEG forward model

