

Funktionelle und effektive Konnektivität

Functional and Effective Connectivity

Autoren

K. E. Stephan^{1,2}, L. Kasper^{1,3}, K. H. Brodersen^{1,4}, C. Mathys^{1,3}

Institute

¹ Laboratory for Social and Neural Systems Research, Institute for Empirical Research in Economics, University of Zurich, Switzerland

² Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, London, UK

³ Institute for Biomedical, Engineering, University of Zurich & ETH Zurich, Zurich, Switzerland

⁴ Department of Computer Science, ETH Zurich, Switzerland

Schlüsselwörter

- Dynamic Causal Modelling (DCM)
- Modellvergleich
- Bayes
- synaptische Plastizität

Key words

- dynamic causal modelling (DCM)
- model comparisons
- Bayesian procedure
- synaptic plasticity

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/S-0029-1243196>
 Klin Neurophysiol 2009;
 40: 222–232
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1434-0275

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. K. E. Stephan
 Laboratory for Social and Neural Systems Research
 Institute for Empirical Research in Economics
 University of Zurich
 Switzerland
k.stephan@iew.uzh.ch

Zusammenfassung

Neurophysiologische und bildgebende Verfahren zur Messung von Hirnaktivität, wie fMRI oder EEG, werden in den Neurowissenschaften eingesetzt, um Prozesse funktioneller Spezialisierung und funktioneller Integration im menschlichen Gehirn zu untersuchen. Funktionelle Integration kann auf zwei verschiedene Arten beschrieben werden: funktionelle Konnektivität und effektive Konnektivität. Während die funktionelle Konnektivität lediglich statistische Abhängigkeiten zwischen Zeitreihen beschreibt, erfordert das Konzept der effektiven Konnektivität ein mechanistisches Modell der kausalen Effekte, die den beobachteten Daten zu Grunde liegen. Dieser Artikel fasst die konzeptionellen und methodischen Grundlagen moderner Techniken für die Analyse funktioneller und effektiver Konnektivität auf der Basis von fMRI und elektrophysiologischen Daten zusammen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf dem Dynamic Causal Modelling (DCM), einem neuen Verfahren zur Analyse nichtlinearer neuronaler Systeme. Diese Methode besitzt ein vielversprechendes Potenzial für klinische Anwendungen, z.B. zur Entschlüsselung pathophysiologischer Mechanis-

men bei Hirnerkrankungen und zur Etablierung neurophysiologisch fundierter diagnostischer Klassifikationen.

Neurophysiological and imaging procedures to measure brain activity, such as fMRI or EEG, are employed in neuroscience to investigate processes of functional specialisation and functional integration in the human brain. Functional integration can be described in two distinct ways: functional connectivity and effective connectivity. Whereas functional connectivity merely describes the statistical dependence between two time series, the concept of effective connectivity requires a mechanistic model of the causative effects upon which the data to be observed are based. This article summarises the conceptual and methodological principles of modern techniques for the analysis of functional and effective connectivity on the basis of fMRI and electrophysiological data. Particular emphasis is placed on dynamic causal modelling (DCM), a new procedure for the analysis of non-linear neuronal systems. This method has a highly promising potential for clinical applications, e.g., for decoding pathological mechanisms in brain diseases and for the establishment of neurologically valid diagnostic classifications.

Einleitung

Zu den am häufigsten eingesetzten Methoden der kognitiven und klinischen Neurowissenschaften zählen elektrophysiologische Methoden, zum Beispiel Elektroenzephalografie (EEG) und Magnetenzephalografie (MEG), sowie funktionelle Bildgebungstechniken, zum Beispiel Positronenemissionstomografie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI). Mit ihrer Hilfe wird die Funktion des Gehirns entlang zweier Dimensionen untersucht: funktioneller Spezialisierung und funktioneller Integration.

Das Konzept der funktionellen Spezialisierung nimmt an, dass lokale Hirnbereiche für bestimmte Aspekte der Informationsverarbeitung spezialisiert sind, schließt aber die Möglichkeit ein, dass sich diese Spezialisierung in anatomisch segregierten Arealen in verschiedenen Hirnbereichen wiederfinden lässt (Marshall and Fink 2003). Die Mehrzahl der bisher durchgeführten funktionellen Bildgebungsexperimente basiert auf diesem Konzept: die Areale, die bei einer bestimmten Aufgabe aktiviert sind, werden als Elemente eines verteilten Systems interpretiert. Allerdings beschreibt diese Sicht nicht, wie die ver-

teilten Areale über kontextabhängige Kopplungen ein funktionelles Ganzes ergeben; Letzteres bezeichnet man als funktionelle Integration (Friston 2002b). Diese Integration kann auf zwei verschiedene Arten beschrieben werden: funktionelle Konnektivität und effektive Konnektivität. Während funktionelle Konnektivität lediglich statistische Abhängigkeiten zwischen den Zeitreihen verschiedener Neurone oder Neuronenpopulationen beschreibt, basiert eine Aussage über effektive Konnektivität auf einem mechanistischen Modell, das beschreibt, wie die beobachteten Daten hervorgerufen wurden. In diesem Übersichtsartikel beschreiben wir aktuelle methodische Entwicklungen für die Charakterisierung funktioneller Integration auf der Basis elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf dem Dynamic Causal Modelling (DCM), einem erst kürzlich eingeführten Verfahren zur Analyse nichtlinearer neuronaler Systeme (Friston et al. 2003; Stephan et al. 2008).

Funktionelle Konnektivität

Funktionelle Konnektivität kann mit jedem statistischen Verfahren untersucht werden, das Abhängigkeiten zwischen separaten Zeitreihen beschreibt. Beispielsweise kann die funktionelle Konnektivität zwischen zwei Regionen x und y mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen ihren jeweiligen Zeitreihen beschrieben werden:

$$r_{xy} = \frac{\text{COV}_{xy}}{s_x \cdot s_y} \quad (1)$$

In dieser Gleichung stellen s_x und s_y die Standardabweichungen und cov_{xy} die Kovarianz der beiden Zeitreihen dar. Es sollte beachtet werden, dass Analysen funktioneller Konnektivität von dem allgemeinen Interpretierbarkeitsproblem von Korrelationen betroffen sind. Wenn zwei Zeitreihen miteinander korreliert sind und damit funktionelle Konnektivität ausdrücken, gibt es mehrere Möglichkeiten für die zu Grunde liegende Ursache: (i) x wird durch y beeinflusst, (ii) y wird durch x beeinflusst, (iii) beide beeinflussen einander, oder (iv) beide werden durch eine dritte Variable beeinflusst. Diese verschiedenen Möglichkeiten können nur durch ein Modell der kausalen Einflüsse zwischen den Zeitreihen unterschieden werden, also ein Modell effektiver Konnektivität, wie wir es weiter unten beschreiben.

Beschreibungen funktioneller Konnektivität können über reine Korrelationen zwischen einzelnen Zeitreihen hinausgehen. So kann man durch multivariate Techniken beispielsweise Gruppen von Voxeln finden, deren Zeitreihen orthogonalen (Principal Component Analysis, PCA; (Friston et al. 1993)) oder statistisch unabhängigen (Independent Component Analysis, ICA; Beckmann et al. 2003) Komponenten der Datenmatrix entsprechen. Es muss allerdings hervorgehoben werden, dass auch mit diesen Verfahren ein fundamentales Interpretierbarkeitsproblem bestehen bleibt. In jedem Falle besteht das Resultat einer Analyse funktioneller Konnektivität in komplexen Mustern, deren Zustandekommen auf mehr als eine Art erklärt werden kann. Analysen funktioneller Konnektivität sind somit nicht für jede Fragestellung geeignet. Sie sind eine gute Wahl, wenn wenig über das zu untersuchende System bekannt ist und somit eine mechanistische Modell-Formulierung schwierig ist.

Effektive Konnektivität

Unter effektiver Konnektivität versteht man den kausalen (gerichteten) Einfluss, den eine Neuronenpopulation auf eine andere ausübt. Die Inferenz über einen solchen Einfluss erfolgt dabei immer modellbasiert. Das bedeutet, dass jede kausale Aussage, die mithilfe effektiver Konnektivitätsanalysen getroffen wird, von der Güte des benutzten Modells abhängt. Je nach Fragestellung und Annahmen lassen sich dabei verschiedene Modelle verwenden. Im Folgenden fassen wir kurz die Eigenschaften der am häufigsten verwendeten Verfahren zusammen, beschreiben ihre Vor- und Nachteile und gehen kurz auf ausgewählte Anwendungen in der Literatur ein. Insbesondere befassen wir uns mit psycho-physiologischen Interaktionen (PPI), Structural Equation Modelling (SEM), Granger-Kausalität und vor allem dem Dynamic Causal Modelling (DCM).

Der Begriff „effektive Konnektivität“ ist von verschiedenen Autoren auf komplementäre Art definiert worden. Eine allgemeine Definition ist, dass effektive Konnektivität den kausalen Einfluss beschreibt, den Neuronen (oder Neuronen-Populationen) aufeinander ausüben (Friston 1994). Alternativ kann man sagen, dass die effektive Konnektivität in einem neuronalen System dem einfachsten Schaltkreis entspricht, der die beobachteten Aktivitätsmuster der untersuchten Neuronen wiedergibt (Aertsen and Preiß 1999). Beide Definitionen betonen, dass Aussagen über effektive Konnektivität zwingend ein mechanistisches Modell der Interaktionen zwischen den Elementen eines neuronalen Systems erfordern.

Solche mechanistischen Modelle können innerhalb des allgemeinen mathematischen Rahmens definiert werden, den die Theorie dynamischer Systeme liefert (Breakspear 2004; Jirsa 2004; Stephan 2004). Ein System wird hierbei definiert durch zeitabhängige Eigenschaften x_i , sogenannte Zustandsvariablen, die miteinander interagieren; die Evolution einer jeden Zustandsvariablen hängt hierbei von anderen Zustandsvariablen ab. Beispielsweise hängt das postsynaptische Membranpotenzial davon ab, welche und wie viele Ionenkanäle geöffnet sind; umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit der Öffnung von spannungsabhängigen Ionenkanälen abhängig vom Membranpotenzial. Solche funktionellen Abhängigkeiten können durch Differenzialgleichungen ausgedrückt werden, in denen die Form und die Stärke kausaler Einflüsse zwischen Zustandsvariablen durch Parameter (θ) beschrieben sind. In neuronalen Systemen beinhalten diese Parameter u.a. die synaptischen Stärken der Verbindungen zwischen einzelnen Neuronen oder neuronalen Populationen. Außerdem handelt es sich bei neuronalen Systemen um nicht-autonome Systeme (das heißt Systeme, die Materie, Energie oder Information mit ihrer Umgebung austauschen). Wir müssen deshalb auch ihre Störung (Perturbation) durch Umwelteinflüsse berücksichtigen, zum Beispiel sensorische Informationen, die das Hirn über afferente Nervenbahnen erreichen.

Wenn man die Menge aller bekannten externen Einflüsse (sogeannter Inputs) durch eine Vektorfunktion $u(t)$ darstellt, lässt sich eine allgemeine Zustandsgleichung für nicht-autonome deterministische Systeme wie folgt definieren:

$$\frac{dx}{dt} = F(x(t), u(t), \theta) \quad (2)$$

Ein Systemmodell mit der in Gleichung 2 beschriebenen Form liefert eine kausale Beschreibung, wie die Dynamik des Systems aus seiner Struktur entsteht, denn es beschreibt (i) wann und wo

externe Inputs das System „auslenken“ (perturbieren), und (ii) wie die Zustandsveränderungen, die durch diese Inputs induziert werden, sich entsprechend der Systemstruktur räumlich (innerhalb des Systems) und in der Zeit fortpflanzen. Hierfür spielt insbesondere die Konnektivität des Systems eine entscheidende Rolle. Für eine gegebene zeitliche Abfolge von Inputs $u(t)$ und einen initialen Zustand $x(0)$ lässt sich durch Integration von Gleichung 2 die vollständige zeitliche Trajektorie des Zustandsvektors x herleiten. Die resultierende Gleichung beschreibt, wie die Systemdynamik aus der Systemstruktur entsteht:

$$x(\tau) = x(0) + \int_0^{\tau} F(x(t), u(t), \theta) dt \quad (3)$$

Gleichungen 2 und 3 beschreiben eine allgemeine Form für Modelle effektiver Konnektivität in neuronalen Systemen (Stephan 2004; Stephan et al. 2007b). Diese Gleichungen nehmen an, dass alle im System ablaufenden Prozesse deterministisch sind und ohne zeitliche Verzögerung (instantan) ablaufen. Diese Einschränkungen können durch Erweiterungen von Gleichung 2 überwunden werden, zum Beispiel durch den Gebrauch stochastischer Differenzialgleichungen (Friston et al. 2008) und verzögerter Differenzialgleichungen (David et al. 2006).

Der oben beschriebene Ansatz beruht auf dynamischen Systemen in stetiger (kontinuierlicher) Zeit und verwendet deshalb Differenzialgleichungen. Ein äquivalenter Ansatz kann aber auch für dynamische Systeme in diskreter Zeit verfolgt werden, in dem Differenzgleichungen benutzt werden (zum Beispiel multivariate autoregressive Modelle; (Goebel et al. 2003; Harrison et al. 2003)), sowie für „statische“ Systeme, die zu jedem Beobachtungszeitpunkt im Gleichgewicht sind. Die letztere Perspektive wird im Zusammenhang mit regressionsbasierten Systemmodellen für Hirnaktivität wie psycho-physiologische Interaktionen (PPI; (Friston et al. 1997)) oder Strukturgleichungsmodelle (Structural Equation Modelling, SEM, (Buchs and Friston 1997; Bullmore et al. 2000; Horwitz et al. 1999; McIntosh and Gonzales-Lima 1994) verwendet. In diesem kurzen Übersichtsartikel werden diese klassischen Verfahren nicht im Detail beschrieben. Der interessierte Leser sei auf die Originalliteratur verwiesen, sowie auf Übersichtsartikel, in denen diese klassischen Ansätze miteinander verglichen werden (z.B. Penny et al. 2004b; Stephan 2004; Stephan et al. 2007a)). Hier konzentrieren wir uns auf den jüngsten Ansatz zur Bestimmung effektiver Konnektivität, das sogenannte Dynamic Causal Modelling (DCM; (Friston et al. 2003)), das seit seiner Einführung eine rasante Verbreitung und vielfältige Anwendung im Rahmen verschiedener Messmethoden erfahren hat.

Dynamic Causal Modelling (DCM)

Eine erhebliche Einschränkung klassischer Modelle effektiver Konnektivität wie PPI, SEM oder multivariater autoregressiver Modelle besteht darin, dass sie direkt auf die Daten angewendet werden, nicht auf die zu Grunde liegenden neuronalen Zustände, welche die gemessenen Daten hervorbringen. Dies ist problematisch, weil durch die Transformation neuronaler Zustände in makroskopisch messbare Hirnsignale falsche Kausalitäten vorge-täuscht werden können. Zum Beispiel werden im Fall von fMRI-Daten Modelle wie PPI oder SEM an gemessene Zeitreihen gefittet, die aus einer hämodynamischen Faltung der zu Grunde lie-

genden neuronalen Aktivität entstehen. Das Fehlen eines Vorwärtsmodells, das neuronale Aktivität und die gemessenen hämodynamischen Daten in Beziehung setzt, kann Analysen inter-regionaler Konnektivität erheblich erschweren oder gar verfälschen. Beispielsweise können verschiedene Hirnregionen beträchtliche Unterschiede in der neurovaskulären Kopplung aufweisen, was zu unterschiedlicher Latenz und Dauer des BOLD-Signals führt (blood oxygenation level dependent). Wenn beispielsweise ein Areal X_1 ein anderes Areal X_2 kausal „antreibt“, die hämodynamische Antwort von X_1 aber verzögert einsetzt, so würde die kürzere Latenz der BOLD-Antwort in X_2 den irrtümlichen Schluss nahelegen, X_2 übe einen kausalen Effekt auf X_1 aus. Dieses Problem wird in der Theorie bereits seit längerem diskutiert (Friston et al. 2003; Goebel et al. 2003; Stephan et al. 2004; Stephan et al. 2007d). Erst vor kurzem aber wurde auch in einer empirischen Arbeit direkte experimentelle Evidenz erbracht, dass Analysen effektiver Konnektivität ohne ein adäquates Vorwärtsmodell zu erheblich verfälschten Schlüssen führen können. So zeigte eine Studie an Ratten mit fMRI-Messungen und gleichzeitigen invasiven elektrophysiologischen Ableitungen, dass aufgrund regionaler Variabilität in der Latenz des BOLD-Signals die Wirkbeziehungen, wie sie in den elektrophysiologischen Ableitungen sichtbar wurden, von Modellen effektiver Konnektivität ohne hämodynamisches Vorwärtsmodell falsch eingeschätzt wurden, während eine DCM-Analyse die Latenzunterschiede berücksichtigte und die korrekte kausale Struktur des Systems identifizierte (David et al. 2008).

Von einem ähnlichen Problem ist die Analyse von EEG- und MEG-Daten betroffen. Hier führen Veränderungen der neuronalen Aktivität in verschiedenen Hirnregionen zu sich linear überlagernden Veränderungen in elektrischen bzw. magnetischen Potenzialen auf der Kopfoberfläche (Kiebel et al. 2006). Die Kopfhaut-Elektroden zeichnen also eine Mixtur von Potenzialen auf, die durch verschiedene neuronale Populationen entstanden sind. Das Problem besteht darin, dass das relative Gewicht der Beiträge der einzelnen Neuronenpopulationen zu dem auf der Kopfhaut gemessenen Summenpotenzial unbekannt ist. Auch in diesem Fall ist die Anwendung von Modellen effektiver Konnektivität auf das gemessene Signal problematisch und ein Vorwärtsmodell erforderlich.

Aus diesen Überlegungen und empirischen Befunden folgt, dass wir für valide Inferenz über die Konnektivität zwischen neuronalen Populationen Modelle benötigen, die zwei Bestandteile umfassen: erstens, ein biologisch fundiertes Modell neuronaler Populationen und ihrer Interaktionen, und zweitens ein biophysikalisch plausibles Vorwärtsmodell, das die Transformation neuronaler Aktivität in ein gemessenes Summensignal (BOLD oder Kopfhaut-Potenziale) beschreibt. Desweiteren müssen wir in der Lage sein, die Parameter des neuronalen Modells und des Vorwärtsmodells zu schätzen, ohne dabei durch starke Interdependenzen beeinträchtigt zu werden (siehe (Stephan et al. 2007d)). Prinzipiell könnten alle Modelle effektiver Konnektivität mit einem modalitätsspezifischen Vorwärtsmodell kombiniert werden; bisher ist jedoch DCM der einzige Ansatz, bei dem die Kopplung zwischen einem Modell neuronaler Dynamik und einem biophysikalischen Vorwärtsmodell eine unabdingbare Komponente darstellt.

Seit der Einführung von DCM für fMRI (Friston et al. 2003) ist eine Vielzahl von DCM-Implementierungen für elektrophysiologische Daten vorgestellt worden, darunter DCMs für ereigniskorrelierte Potenziale (David et al. 2006; Kiebel et al. 2006), Zeit-Frequenz-Daten (Chen et al. 2009; Chen et al. 2008), spektrale

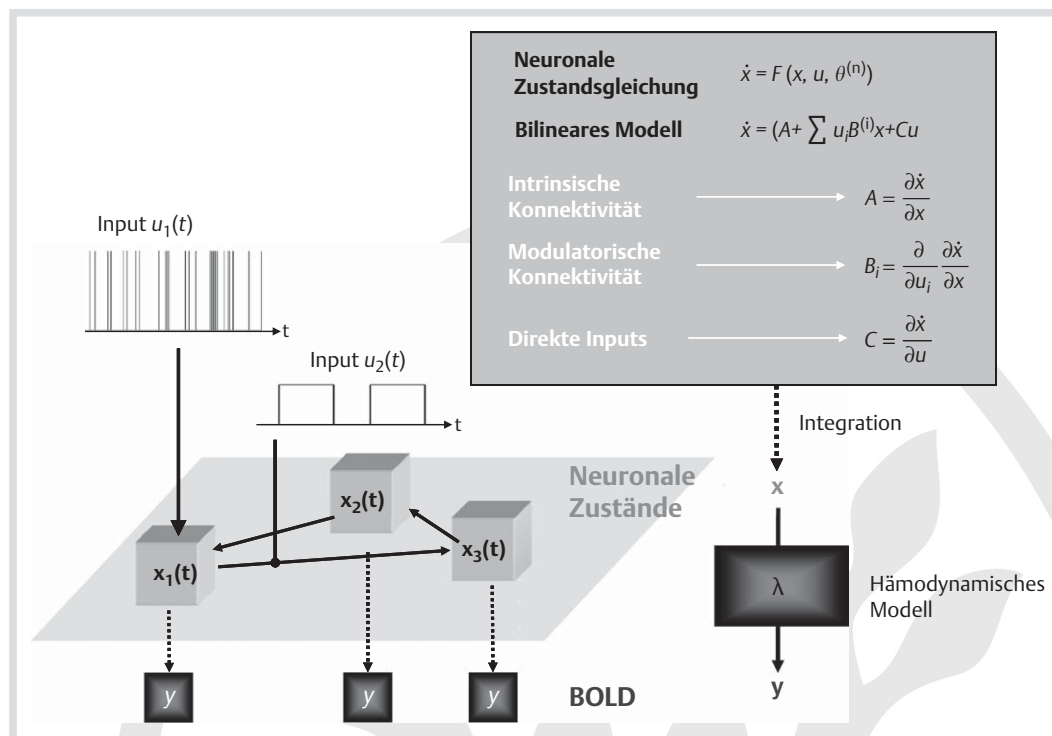


Abb. 1 Schematische Zusammenfassung des neuronalen Modells in DCM für fMRI. \dot{x} wird hier als Kurzschreibweise für dx/dt verwendet. Adaptiert, mit Genehmigung, aus Stephan et al. (2005).

Dichten (Moran et al. 2009) und für Phasenkopplung (Penny et al. 2009). Die zugehörigen Vorwärtsmodelle dieser DCMs lassen sich sowohl für lokale Feldpotenzialmessungen bei invasiven Ableitungen als auch für nicht-invasive Messungen (EEG oder MEG) einsetzen. Alle DCMs wurden unter dem gleichen theoretischen Ansatz entwickelt und werden zunehmend in funktioneller Bildgebung und Elektrophysiologie angewendet. So finden sich zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichung mehr als 110 publizierte Studien in der Datenbank PubMed. Dieser Übersichtsartikel beschreibt die Implementierung von DCM für fMRI-Daten inklusive aktueller Erweiterungen des Originalansatzes von Friston et al. (2003).

DCM für fMRI

DCM für fMRI basiert auf einem einfachen Modell neuronaler Dynamik in einem System von n interagierenden neuronalen Populationen oder Hirnregionen (siehe **Abb. 1** für eine schematische Zusammenfassung). In der klassischen Formulierung von DCM für fMRI (Friston et al. 2003) wird die neuronale Dynamik mithilfe einer bilinearen Differenzialgleichung beschrieben, welche die Veränderung eines neuronalen Zustandsvektors x in der Zeit beschreibt, wobei jede Population oder Region im System durch eine einzige Zustandsvariable (Populationsaktivität) repräsentiert wird:

$$\frac{dx}{dt} = F(x(t), u(t), \theta^{(n)}) = \left(A + \sum_{i=1}^m u_i B^{(i)} \right) x + Cu \quad (4)$$

Diese neuronale Zustandsgleichung folgt exakt der generellen Form für deterministische Systemmodelle, die oben in Gleichung 2 beschrieben ist. Das heißt, die Zustandsänderungen des Sys-

tems sind eine Funktion des aktuellen Systemzustands x , der externen Inputs u und einiger Parameter $\theta^{(n)}$, welche z. B. die synaptische Stärke der Verbindungen zwischen den neuronalen Populationen beschreiben. Die neuronale Dynamik wird durch externe Inputs u (d. h. experimentelle Manipulationen, zum Beispiel sensorische Stimulation oder kognitive Anforderungen durch die Aufgabe) beeinflusst, welche im Modell auf zwei verschiedene Arten repräsentiert sein können: Sie können als direkte Einflüsse auftreten (direct inputs), indem sie die Aktivität spezifischer Regionen unmittelbar beeinflussen (zum Beispiel evozierte Antworten in frühen sensorischen Arealen; die C Matrix in Gleichung 4), oder sie können die effektive Konnektivität zwischen Regionen modulieren (zum Beispiel während eines Lernprozesses oder bei Aufmerksamkeit; siehe die $B^{(i)}$ Matrizen in Gleichung 4). Es sollte hervorgehoben werden, dass axonale Leitungsverzögerungen in Gleichung 4 nicht abgebildet sind. Dies ist weder nötig noch möglich, weil fMRI-Daten aufgrund der grossen regionalen Variabilität in hämodynamischen Antwortlatenzen nicht genügend zeitliche Information besitzen, um solche Leitungsverzögerungen, die typischerweise 10–20 ms betragen, zu schätzen. (Die unterschiedlichen Latenzzeiten der hämodynamischen Antwort in verschiedenen Regionen werden, wie unten näher beschrieben, durch die Schätzung regionenspezifischer Parameter des hämodynamischen Vorwärtsmodells abgebildet). Simulationen haben gezeigt, dass Parameterschätzungen in DCM durch die Einführung artifizieller Verzögerungen von bis zu ± 1 s nicht beeinträchtigt werden (Friston et al. 2003). Im Gegensatz zu fMRI stellen Leitungsverzögerungen einen wichtigen Teil des Modells dar, wenn man DCM auf elektrophysiologische Daten anwendet (David et al. 2006).

Gleichung 4 ergibt sich durch eine Taylor-Entwicklung von F bezüglich x und u um $x=u=0$, wobei bloss diejenigen Terme beibehalten werden, die in x oder u (oder beiden) linear sind; daher die Bezeichnung „bilineare“ Differenzialgleichung. Dementspre-

chend sind die neuronalen Parameter $\theta^{(n)} = \{A, B^{(i)}, C\}$ als partielle Ableitungen von F darstellbar:

$$A = \left. \frac{\partial F}{\partial x} \right|_{u=0} \quad B^{(i)} = \frac{\partial^2 F}{\partial x \partial u_i} \quad C = \left. \frac{\partial F}{\partial u} \right|_{x=0} \quad (5)$$

Wie aus diesen Gleichungen ersichtlich ist, stellt die Matrix A die endogene (fixe, kontext-unabhängige) Konnektivität zwischen den Regionen in der Abwesenheit experimenteller Inputs dar; die Matrizen $B^{(i)}$ repräsentieren die Veränderung der Konnektivität, die durch den i -ten Input u_i erzeugt wird; und die Matrix C verkörpert die Stärke exogener (direkter) Einflüsse oder Inputs auf neuronaler Aktivität. In den meisten Fällen sind die modulatoreischen Parameter (das heisst die $B^{(i)}$ Matrizen) von besonderem Interesse, weil sie abbilden, wie experimentell kontrollierte Manipulationen die effektive Konnektivität im System verändern. Es sollte hierbei beachtet werden, dass die Veränderung effektiver Konnektivität eine additive Veränderung darstellt; multiplikative Veränderungen effektiver Konnektivität sind mithilfe von nichtlinearem DCM (Stephan et al. 2008) beschreibbar und werden im Detail weiter unten erörtert.

DCM für fMRI kombiniert dieses Modell neuronaler Dynamik mit einem hämodynamischen Vorwärtsmodell, das die Transformation neuronaler Aktivität in ein vorhergesagtes BOLD-Signal beschreibt. Dieses hämodynamische Modell, das auf dem sogenannten „Balloon-Modell“ (Buxton et al. 1998) basiert, besteht aus mehreren Differenzialgleichungen, die pro Region 6 Parameter $\theta^{(h)}$ beinhalten. Sie beschreiben, wie die Veränderung neuronaler Aktivität zu Veränderungen in einem vasodilatatorischen Signal führt, das seinerseits zu konsekutiven Veränderungen im Blutfluss, Blutvolumen und Deoxyhämoglobin-Gehalt führt (Friston et al. 2000; Stephan et al. 2004; Stephan et al. 2007d). Das schließlich prädiizierte BOLD-Signal ist eine nichtlineare Funktion des Blutvolumens und des Deoxyhämoglobin-Gehalts. Dieses Modell wurde wiederholt in den letzten Jahren

verfeinert. Die jüngste Variante, welche sich in systematischen Modellselektionsverfahren durchsetzte (Stephan et al. 2007d), wird in der DCM-Implementierung der frei verfügbaren Software SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) seit der Version 5 verwendet.

Die Gesamtmenge an neuronalen und hämodynamischen Parametern $\theta = \{\theta^{(n)}, \theta^{(h)}\}$ wird aus den experimentell beobachteten BOLD-Daten geschätzt. Hierzu wird ein Bayes-Verfahren verwendet, in dem empirische Vorannahmen (priors) für die hämodynamischen Parameter verwendet werden und konservative „shrinkage priors“ für die Konnektivitätsparameter. Zu technischen Details dieses Verfahrens zur Parameterschätzung in nichtlinearen dynamischen Systemen, das auf einem „Variational Bayes“-Algorithmus und einer Laplace-Approximation beruht, sei auf die Originalliteratur verwiesen (Friston et al. 2007; Friston 2002a; Friston et al. 2003).

Statistische Inferenz über DCM-Parameter

Nachdem die Parameter eines DCMs auf Basis der gemessenen BOLD-Daten geschätzt worden sind, können Hypothesen über effektive Konnektivität und ihre kontext-abhängige Modulation anhand der *a posteriori* Verteilungen der Parameter getestet werden. Aufgrund der Laplace-Approximation sind die *a posteriori* Parameterschätzer normalverteilt und somit suffizient durch ihren Mittelwert und ihre Kovarianz bestimmt. Dies ermöglicht besonders einfache und direkte Hypothesentests. Ein Beispiel ist in **Abb. 2** gezeigt. In diesem Beispiel wurde DCM auf die fMRI-Daten eines einzelnen Probanden angewendet, um die Hypothese zu testen, dass im ventralen Strom des visuellen Systems die Stärke interhemisphärischer Verbindungen während eines Buchstaben-Entscheidungsprozesses selektiv dann erhöht wurde, wenn die Wort-Stimuli im linken visuellen Feld präsentiert wurden und somit initial von der nicht-dominanten rechten Hemisphäre empfangen wurden (Stephan et al. 2005). In diesem

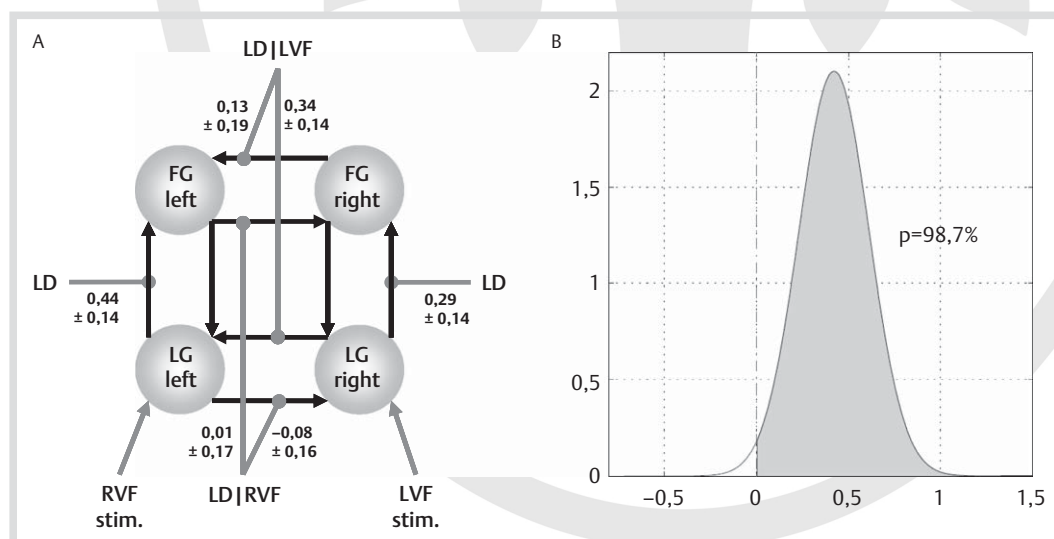


Abb. 2 DCM für fMRI-Daten eines einzelnen Probanden, bestehend aus 4 Arealen im ventralen visuellen Strom: dem lingualen (LG) sowie dem fusiformen Gyrus (FG) in beiden Hemisphären (a). Dieses Modell steht im Einklang mit der Hypothese, dass im ventralen Strom des visuellen Systems die Stärke der Verbindungen von der rechten zur linken Hemisphäre während eines Buchstaben-Entscheidungsprozesses (letter decisions, LD) selektiv dann erhöht werden, wenn die Wort-Stimuli im linken visuellen

Feld (LVF) präsentiert und somit initial von der nicht-dominanten rechten Hemisphäre empfangen werden. Die *a posteriori* Parameterschätzer des Modells zeigten eine deutliche Asymmetrie: Mit einer Wahrscheinlichkeit von 98,7% war der interhemisphärische Transfer von der rechten in die linke Hemisphäre während der Buchstaben-Entscheidungsaufgabe größer als in die umgekehrte Richtung (b). Reproduzierte Abbildung, mit Genehmigung, aus Stephan et al. (2005).

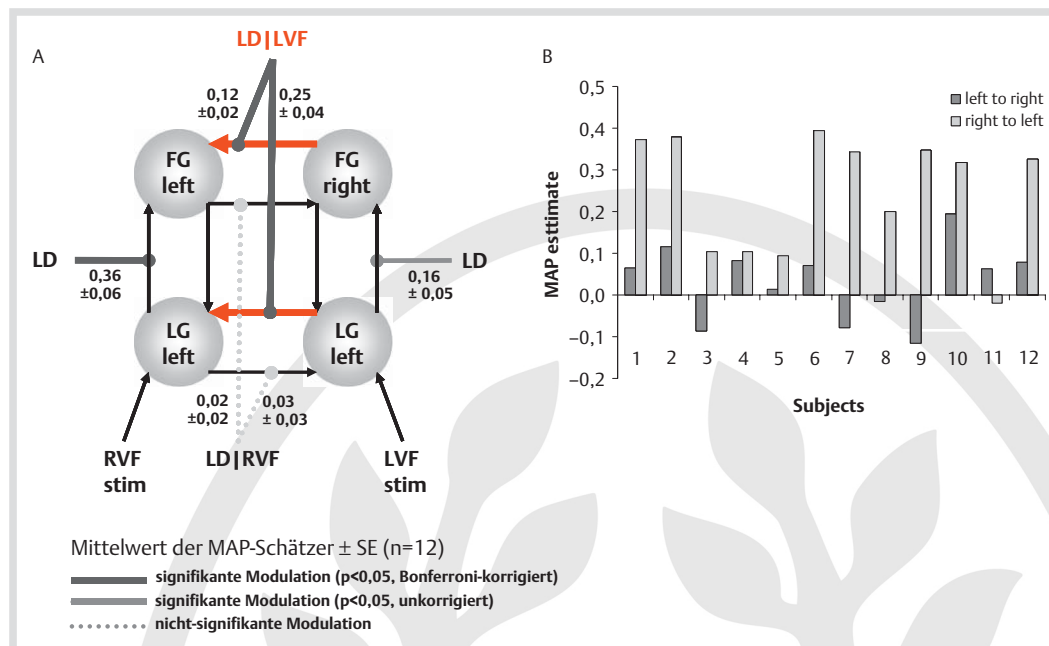


Abb. 3 Gruppenresultat („random effects“ Analyse der *maximum a posteriori*, MAP, Schätzwerte) für das in **Abb. 2** gezeigte DCM. Auch auf der Gruppenebene lässt sich die deutliche Asymmetrie in der Modulation der interhemisphärischen Verbindungen erkennen. **B.** MAP-Werte für die Modulation der Verbindungen zwischen linkem und rechtem lingualen Gyrus, LG, für alle Probanden. Adaptiert, mit Genehmigung, aus Stephan et al. (2007c).

Fall, so die Hypothese, sollte es notwendig sein, dass die Stimulusinformation in die spezialisierte linke Hemisphäre transferiert wird, was durch eine transiente und kontext-spezifische Erhöhung der effektiven Konnektivität von rechtshemisphärischen zu linkshemisphärischen visuellen Arealen geleistet werden könnte. Diese Hypothese wurde mittels eines DCMs getestet, das aus 4 Arealen im ventralen visuellen Strom bestand: dem lingualen sowie dem fusiformen Gyrus in beiden Hemisphären (**Abb. 2a**). In diesem Modell wurde dann verglichen, ob der Einfluss der Buchstaben-Entscheidungsaufgabe, abhängig vom visuellen Feld der Stimuluspräsentation, die interhemisphärischen Verbindungen verändern sollte. Die *a posteriori* Parameterschätzer des Modells zeigten eine deutliche Asymmetrie: Mit einer Wahrscheinlichkeit von 98,7% war der interhemisphärische Transfer von der rechten in die linke Hemisphäre während der Entscheidungsaufgabe größer als in die umgekehrte Richtung (**Abb. 2b**). Weitere Beispiele von Analysen einzelner Probanden auf der Basis der *a posteriori* Wahrscheinlichkeiten können in einer Reihe von Artikeln gefunden werden (Friston et al. 2003; Mechelli et al. 2003; Penny et al. 2004b; Stephan et al. 2008).

Für statistische Inferenz über Parameter auf der Gruppenebene gibt es verschiedene Optionen. Ein häufig verwendeter Ansatz besteht darin, die *a posteriori* Mittelwerte der Parameterschätzer (aufgrund der Normalverteilung auch *maximum a posteriori* oder MAP Schätzer genannt) der einzelnen Probanden in einem klassischen t-Test auf ihre Konsistenz auf Gruppenebene zu prüfen (siehe zum Beispiel (Noppeney et al. 2008; Sonty et al. 2007; Stephan et al. 2007c)). Dies entspricht einer „random effects“-Methode. In **Abb. 3** ist das mit dieser Methode erzielte Gruppenresultat für das in **Abb. 2** bereits gezeigte DCM dargestellt. Auch auf der Gruppenebene lässt sich die deutliche Asymmetrie in der Modulation der interhemisphärischen Verbindungen deutlich erkennen.

Eine Bayesianische Alternative besteht darin, dass man für jeden Parameter eine Verteilung über alle Probanden hinweg berechnet, in dem man die *a posteriori* Verteilung des einen Probanden als *a priori* Verteilung für den nächsten verwendet (Garrido et al. 2007). Dieser Ansatz entspricht einer „fixed effects“-Analyse, die

anfällig ist für statistische Ausreißer und keine Inferenz über die Gesamtpopulation erlaubt, sondern nur eine Aussage über die jeweils untersuchte Gruppe ermöglicht.

Bayesianische Modellselektion (BMS)

Formale Methoden zum Vergleich von Modellen sind essenziell für die Wissenschaft, denn sie erlauben es, konkurrierende Hypothesen über die den Daten zugrunde liegenden Mechanismen zu evaluieren und ihre relative Plausibilität abzuschätzen (Kass and Raftery 1995; Penny et al. 2004a; Pitt and Myung 2002). Beinahe jedes wissenschaftliche Resultat beruht auf einer wie auch immer gearteten Form von Modellvergleich: Gegeben eine experimentelle Beobachtung hat ein Wissenschaftler zu entscheiden, welche von konkurrierenden Hypothesen (und damit Modellen) am wahrscheinlichsten ist. Diese Entscheidung kann nicht gefällt werden, in dem man nur die Genauigkeit der Modelle in ihrer Vorhersage der Daten vergleicht. Man muss auch Unterschiede in der Modell-Komplexität berücksichtigen, zum Beispiel die Anzahl der freien Parameter im Modell und der Grad ihrer gegenseitigen Abhängigkeit. Dies ist wichtig, weil die Modellgenauigkeit monoton wächst, wenn die Modell-Komplexität erhöht wird, ab einem bestimmten Komplexitätsgrad das Modell aber Rauschen (noise) abbildet, das für die jeweilige Messung spezifisch ist; damit lassen sich die Vorhersagen des Modells nicht mehr auf zukünftige Beobachtungen übertragen („Fehlen von Generalisierbarkeit“ oder „overfitting“). Aus diesem Grunde kann die Frage „Was ist das optimale Modell?“ auch formuliert werden als: „Was ist das Modell, das die beste Balance zwischen Genauigkeit und Komplexität darstellt?“. Das gesuchte Modell ist jenes, das die Wahrscheinlichkeit $P(y|m)$ maximiert, mit der die gemessenen Daten y unter dem gewählten Modell m beobachtet werden. Diese Wahrscheinlichkeit bezeichnet man als Modell-Evidenz (model evidence):

$$p(y|m) = \int p(y|\theta, m) p(\theta|m) d\theta \quad (6)$$

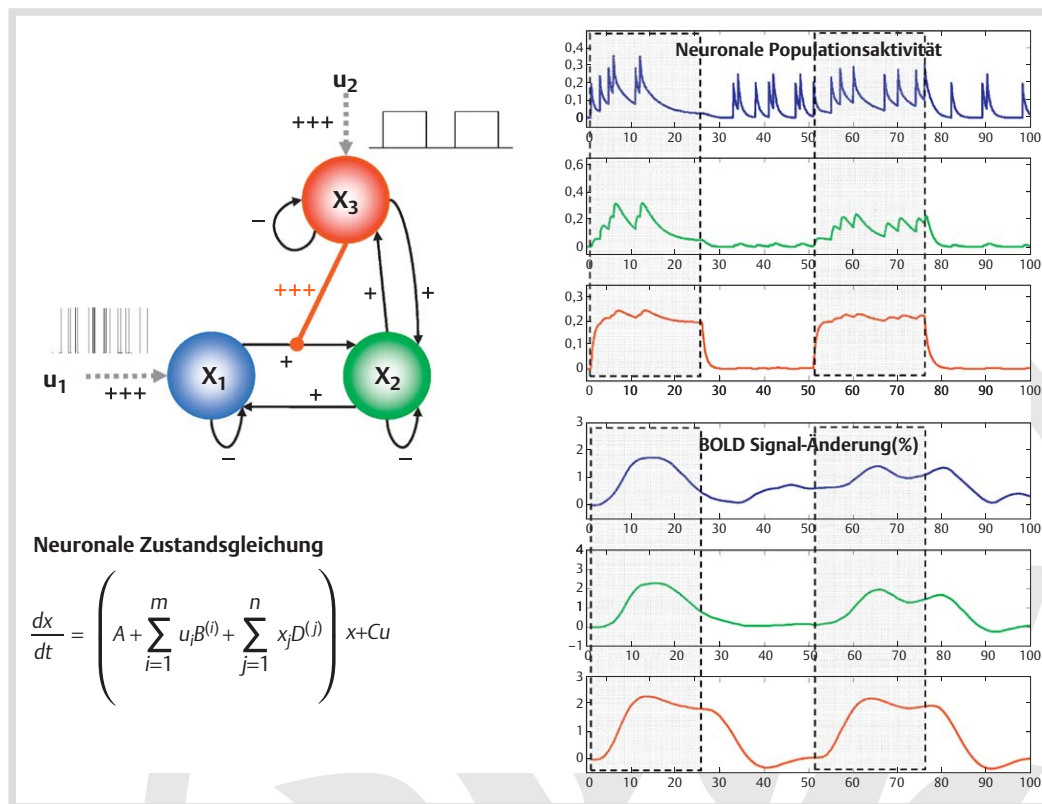


Abb. 4 Einfaches Beispiel eines nichtlinearen DCMs anhand von simulierten Daten. Reproduzierte Abbildung, mit Genehmigung, aus Stephan et al. (2008).

Der mathematische Ausdruck in diesem Integral berücksichtigt sowohl die Genauigkeit des Modells als auch seine Komplexität. Leider ist dieses Integral nicht analytisch lösbar, was den Einsatz von Approximationen erfordert. Entsprechende Verfahren basieren zum Beispiel auf negativer freier Energie (Friston et al. 2007), dem Akaike-Informationskriterium (Akaike 1974) oder dem Bayesianischen Informationskriterium (Schwarz 1978); eine detaillierte Diskussion der verschiedenen Approximationen sowie ihrer Vor- und Nachteile findet sich in (Stephan et al. 2009b).

Auf Basis einer gewählten Approximation der Modell-Evidenz kann die relative Güte zweier Modelle m_i und m_j als sogenannter „Bayes-Faktor“ ausgedrückt werden:

$$BF_{ij} = \frac{p(y|m_i)}{p(y|m_j)} \quad (7)$$

BMS kann sowohl auf Einzelprobanden als auch auf Gruppenebene angewendet werden. Wenn erwartet werden darf, dass das optimale Modell über Probanden hinweg variiert (zum Beispiel beim Vorliegen individueller kognitiver Strategien oder verschiedener pathophysiologischer Mechanismen innerhalb einer Patientengruppe), muss ein „random effects“-Ansatz gewählt werden, der diese potenzielle Heterogenität berücksichtigt. Ein vor kurzem eingeführtes Verfahren erlaubt, aus den beobachteten Daten einer Gruppe die Wahrscheinlichkeitsverteilung der in Betracht gezogenen Modelle innerhalb einer Population zu schätzen (Stephan et al. 2009b). Diese neuartige BMS-Methode sollte vor allem bei der Untersuchung von Spektrumserkrankungen in Neurologie und Psychiatrie hilfreich sein, bei denen Patienten sich hinsichtlich ihrer Pathophysiologie deutlich unterscheiden können.

BMS spielt eine zentrale Rolle für DCM. Es wird routinemäßig verwendet, um das wahrscheinlichste Modell aus einer Menge plausibler Alternativen auszuwählen, bevor statistische Inferenz über einzelne Parameter angestrebt wird; für Beispiele siehe (Acs and Greenlee 2008; Allen et al. 2008; Grol et al. 2007; Stephan et al. 2007c). Alternativ kann Modellselektion verwendet werden, um unabhängig von Parameterschätzern direkt zwischen verschiedenen potenziellen Mechanismen zu unterscheiden. So ist BMS beispielsweise verwendet worden, um zu klären, ob das hämodynamische Vorwärtsmodell in DCM lineare oder nichtlineare BOLD-Gleichungen beinhalten sollte (Stephan et al. 2009b; Stephan et al. 2007d), oder um herauszufinden, welche formale Beziehung zwischen anatomischer und effektiver Verbindungsstärke besteht (Stephan et al. 2009c). Ein weiterer Ansatz besteht darin, ganze Untermengen des betrachteten Modellraums en bloc zu vergleichen (Stephan et al. 2009b). Diese Untermengen werden so gewählt, dass sie diejenigen Komponenten der Modellstruktur abbilden, die man vergleichen möchte, zum Beispiel, ob eine bestimmte Verbindung im Modell beinhaltet sein sollte oder nicht, ob eine bestimmte Verbindung durch eine experimentelle Manipulation verändert wird oder nicht, oder ob bestimmte Effekte linear oder nichtlinear sind. Der Vorteil dieser Methode ist, dass durch die Verwendung (potenziell sehr vieler) unterschiedlicher Modelle die Unsicherheit über jeden anderen Aspekt der Modellstruktur, mit Ausnahme der Komponente von Interesse, „herausintegriert“ wird.

Nichtlineares DCM

Seit seiner Erstbeschreibung (Friston et al. 2003) ist DCM für fMRI auf verschiedene Arten erweitert worden. So erlaubt es eine Erweiterung der Beobachtungsgleichung beispielsweise, schicht-spezifische Aufnahmezeiten zu berücksichtigen und so-

mit DCM anwendbar zu machen, auch wenn die Aufnahmezeit für ein einzelnes Hirnvolumen aus technischen Gründen lang wird (Kiebel et al. 2007). Eine andere Variante repräsentiert jede Region im Modell über 2 Zustandsvariablen und unterscheidet zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronenpopulationen (Marreiros et al. 2008).

In dieser Übersichtsarbeit konzentrieren wir uns auf eine besonders wichtige Erweiterung von DCM für fMRI: die Repräsentation nichtlinearer modulatorischer Effekte (Stephan et al. 2008). Diese Erweiterung überwindet zwei wesentliche Begrenzungen der ursprünglichen bilinearen Differenzialgleichung in DCM. Erstens ist es innerhalb der bilinearen Beschreibung nicht möglich, anzugeben, welche anatomisch definierte Region einen modulatorischen Einfluss auf Verbindungen ausübt. Zweitens sind bilineare Gleichungen nicht optimal, um schnelle Veränderungen effektiver Konnektivität zu modellieren, die durch nichtlineare Effekte hervorgerufen werden. Diese Effekte treten beispielsweise bei kurzfristigen Formen synaptischer Plastizität auf (short-term synaptic plasticity), die zu Veränderungen synaptischer Verbindungsstärken binnen Millisekunden bis Minuten führt. Darunter fallen Phänomene wie zum Beispiel NMDA-Rezeptor-abhängige Phosphorylierung von AMPA-Rezeptoren, synaptische Depression oder Fazilitierung oder sogenanntes „early LTP“. All diese Prozesse sind abhängig vom Zeitverlauf synaptischer Aktivität in der nahen Vergangenheit und somit nichtlinear (Zucker and Regehr 2002).

Ausdruck solch kurzzeitiger synaptischer Plastizität ist das Phänomen des sogenannten neuronalen „gain control“: Die Antwort eines Neurons N_1 auf präsynaptischen Input von einem zweiten Neuron N_2 ist abhängig von dem Input, den N_1 von anderen Neuronen erhält, beispielsweise einem dritten Neuron N_3 . Eine solche nichtlineare Modulation (gating) der Verbindung von N_2 nach N_1 durch Aktivität in N_3 hat, wie in zahlreichen Experimenten gezeigt (zur Übersicht siehe (Salinas and Sejnowski 2001)), eine bestimmte mathematische Form: Die Veränderung der postsynaptischen Antwort von N_1 folgt der multiplikativen Interaktion der synaptischen Inputs von N_2 und N_3 ; es handelt sich damit um einen nichtlinearen Effekt zweiter Ordnung. Die biophysikalischen Mechanismen, die diesen Interaktionen zwischen synaptischen Inputs zu Grunde liegen, sind zahlreich (sie-

he (Stephan et al. 2008) für eine eingehende Diskussion). Wichtig ist, dass diese Mechanismen durch bilineare Differenzialgleichungen, wie in der Originalbeschreibung von DCM enthalten, nicht adäquat abgebildet werden. Im nichtlinearen DCM wird dies durch eine zwei-dimensionale Taylor-Approximation erreicht, die bezüglich der neuronalen Zustände von zweiter Ordnung ist (Stephan et al. 2008). Diese führt zu folgender Differenzialgleichung:

$$f(x, u) = \frac{dx}{dt} = \left(A + \sum_{i=1}^m u_i B^{(i)} + \sum_{j=1}^n x_j D^{(j)} \right) x + Cu \quad (8)$$

In dieser Gleichung beschreiben die $D^{(j)}$ -Matrizen, welche der n Regionen die Verbindungen im System in Abhängigkeit von ihrer Aktivität regulieren. **Abb. 4** zeigt ein einfaches Beispiel eines nichtlinearen DCMs anhand von simulierten Daten.

Nichtlineares DCM erlaubt zu modellieren, wie die effektive Stärke bestimmter Verbindungen von der Aktivität in anderen Neuronenpopulationen abhängt. Dies ist für viele Fragestellungen ein entscheidender Schritt, zum Beispiel um computationale Lernmodelle in DCM zu integrieren (den Ouden et al. 2009; Stephan 2004), aber auch für mechanistische Erklärungsansätze zur Wirkweise von Aufmerksamkeit. So wurde nichtlineares DCM beispielsweise angewendet, um Mechanismen visueller Aufmerksamkeit in Bezug auf Bewegung zu untersuchen; hierzu wurden die Daten eines einzelnen Probanden von einem geblockten fMRI-Design untersucht (Buchel and Friston 1997). Vier verschiedene Modelle wurden verglichen, von denen jedes eine andere Erklärung für den empirischen Befund darstellte, dass Aktivität im Areal V5 sich während der Aufmerksamkeit auf Bewegung stark erhöhte im Vergleich zu unattendierter Bewegung (Stephan et al. 2008). Das mittels BMS identifizierte plausibelste Modell war eines, in dem die Stärke der Verbindung von V1 nach V5 von der Aktivität im posterioren parietalen Kortex abhängt, einer Region, die starke Aktivitätserhöhungen unter Anstrengungsleistung zeigt, möglicherweise als Resultat cholinergischer Projektionen aus dem Hirnstamm (Sarter et al. 2005). Die Analyse der *a posteriori* Verteilung der modulatorischen Parameter dieses Modells zeigte, dass die nichtlineare Modulation

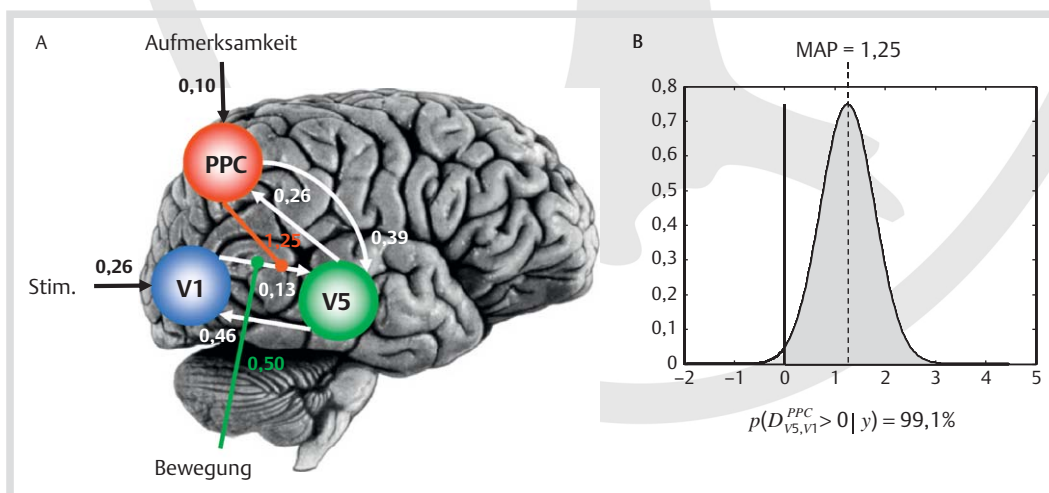


Abb. 5 Nichtlineares DCM zur Erklärung des empirischen Befundes, dass Aktivität im Areal V5 sich während der Aufmerksamkeit auf Bewegung, im Vergleich zu unattendierter Bewegung, stark erhöht (Stephan et al. 2008). In diesem DCM hängt die Stärke der Verbindung von V1 nach V5 von der Aktivität im posterioren parietalen Kortex ab. Die Analyse der *a posteriori* Verteilung der modulatorischen Parameter dieses Modells zeigte, dass diese nichtlineare Modulation der V1→V5 Verbindung mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,1 % existiert. Adaptiert, mit Genehmigung, aus Stephan et al. (2008).

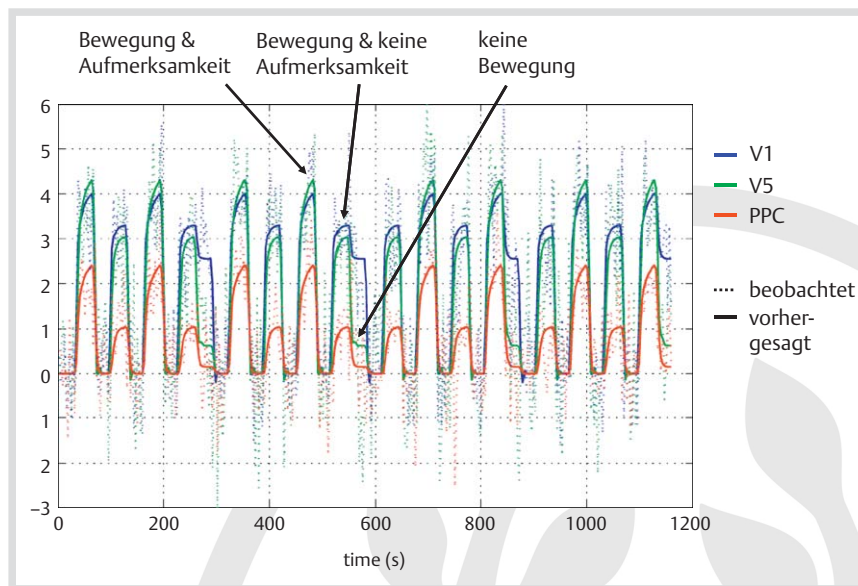


Abb. 6 Vergleich der gemessenen und der Modell-prädizierten Zeitreihen aller Areale aus **Abb. 5**. Der Effekt von Aufmerksamkeit auf V5-Aktivität, der im Modell durch die nichtlineare Modulation der V1→V5 Verbindung hervorgerufen wird, ist deutlich erkennbar. Adaptiert, mit Genehmigung, aus Stephan et al. (2008).

der Verbindung von V1 nach V5 mit einer Wahrscheinlichkeit von 99.1% existierte (siehe **Abb. 5**). **Abb. 6** zeigt den Vergleich der gemessenen und der Modell-prädizierten Zeitreihen aller Areale. Der Effekt von Aufmerksamkeit auf V5-Aktivität, der im Modell durch die nichtlineare Modulation der V1→V5 Verbindung hervorgerufen wird, ist deutlich erkennbar.

DCM für elektrophysiologische Daten

In dieser kurzen Übersichtsarbeit haben wir uns auf DCM für fMRI-Daten konzentriert. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es verschiedene DCM-Implementierungen auch für elektrophysiologische Daten verschiedener Art (Chen et al. 2009; Chen et al. 2008; David et al. 2006; Kiebel et al. 2006; Moran et al. 2007; Moran et al. 2008; Moran et al. 2009; Penny et al. 2009). All diese Modelle können sowohl auf nicht-invasiv erhobene Daten (EEG und MEG) als auch auf Daten aus invasiven Ableitungen (zum Beispiel lokale Feldpotenziale) angewendet werden. Im Gegensatz zu DCM für fMRI sind in diesen Modellen die neuronalen Zustandsgleichungen erheblich komplexer. So unterscheiden sie zwischen verschiedenen Neuronenpopulationen (zum Beispiel Körnerzellen, Pyramidenzellen, und inhibitorische Interneurone) und bilden recht detaillierte biophysikalische Prozesse ab, zum Beispiel mathematische Beziehungen zwischen Membranpotenzial und Aktionspotenzialfrequenz in einer neuronalen Population oder neuronale Frequenzadaptation (David and Friston 2003). Einerseits sind diese Modelle dadurch von besonderem Interesse für pathophysiologische Untersuchungen, andererseits erzwingt ihre erhebliche Komplexität die Konzeption sorgfältiger Validierungsstudien. Es muss dabei gezeigt werden, dass die Modelle fähig sind, experimentell induzierte Veränderungen neuronaler Mechanismen adäquat zu erkennen und abzubilden. Wenngleich diese Validierungsarbeiten erhebliche Zeit in Anspruch nehmen werden, gibt es bereits einige ermutigende Resultate. So analysierten Moran et al. (2008) Daten von Ratten, in denen sowohl invasive Ableitungen als auch Mikrodialyse-Messungen aus dem präfrontalen Kortex vorlagen. Die Mikrodialyse-Daten zeigten, dass es nach einer neurochemischen Manipulation zu einer chronischen Reduktion der extrazellulären Glutamat-Konzentration kam. Auf der Basis früherer exper-

imenteller Studien erlaubte dieser Befund die Vorhersage, dass es zu einer Amplitudenerhöhung exzitatorischer postsynaptischer Potenziale (aufgrund der Sensitivierung glutamaterger Rezeptoren) und einer kompensatorischen Erhöhung der „spike frequency adaptation“ (aufgrund einer Zunahme hyperpolarisierender Ströme an Kalzium-abhängigen Kalium-Kanälen) kommen sollte. Moran et al. (2008) wendeten DCM auf die gemessenen lokalen Feldpotenziale an und konnten zeigen, dass die prädizierten Veränderungen der Physiologie glutamaterger Synapsen korrekt erkannt wurden. In einer anderen Studie untersuchten David et al. (2008) simultan erhobene fMRI-Daten und elektrophysiologische Ableitungen an Ratten mit einer genetisch determinierten Form generalisierter Epilepsie, bei der der Ursprung der epileptiformen Erregungswellen im primären somatosensorischen Kortex liegt. Sie konnten zeigen, dass DCM in der Lage war, den Epilepsie-Fokus aus den fMRI-Daten korrekt zu erkennen. Derzeit laufende Studien konzentrieren sich auf den Einsatz von selektiven Rezeptorblockern und -agonisten, um die Interpretierbarkeit und prädiktive Validität von DCMs genauer zu untersuchen.

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Übersichtsarbeit haben wir Analysemethoden funktionaler und effektiver Konnektivität diskutiert und insbesondere dargestellt, wie effektive Konnektivität mithilfe von DCM aus fMRI-Daten bestimmt werden kann. Wir erwarten, dass zwei DCM-Anwendungen besonders interessant und fruchtbar sein werden. Der erste Bereich betrifft die Integration neurophysiologischer und komputationaler Modelle von Lernen und Entscheidungsfindung. Aktuelle Theorien zu Mechanismen des Lernens stimmen darin überein, dass das Ausmaß von Prädiktionsfehlern bestimmen sollte, in welchem Ausmaß synaptische Plastizität bei einem Lernprozess notwendig wird (Friston 2005; Montague et al. 1996; Schultz and Dickinson 2000). Dies spiegelt die intuitive Idee wider, dass die notwendige Rekonfiguration neuronaler Schaltkreise während eines Lernvorgangs invers proportional zu deren Fähigkeit sein sollte, sensorische Stimuli oder die Konsequenzen motorischer Handlungen richtig vorherzusagen. Diese Hypothese lässt sich formal testen, indem man komputa-

tionale Lernmodelle in ein DCM des entsprechenden neuronalen Systems integriert. Eine erste Demonstration dieses Ansatzes wurde kürzlich publiziert (den Ouden et al. 2009). In dieser Studie wurde gezeigt, dass die Plastizität der Verbindungen vom auditorischen zum visuellen Kortex während einer audio-visuellen Lernaufgabe vom zeitlichen Verlauf der Prädiktionsfehler abhing, wie sie aus einem formalen lerntheoretischen Modell abgeleitet wurden.

Der zweite Anwendungsbereich betrifft klinische Diagnostik. DCM kann wertvolle Einsichten liefern, inwieweit sich verschiedene Patientengruppen hinsichtlich ihrer effektiven Konnektivität unterscheiden (Allen et al. 2010; Sonty et al. 2007), oder wie Plastizitätsprozesse nach einer Läsion mit Veränderungen klinischer Symptomatik korreliert sind (Eickhoff et al. 2008; Grefkes et al. 2008). Eine besonders wichtige Herausforderung besteht darin, DCMs zu entwickeln, deren Parameter genügend Sensitivität und Spezifität haben, um Subgruppen innerhalb von Spektrumserkrankungen abzugrenzen, die sich durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen unterscheiden. Diese Anstrengungen werden beispielsweise im Bereich der Schizophrenie unternommen, wo untersucht wird, ob sich DCMs in Verbindung mit pharmakologischen Stimulationen und Lernparadigmen eignen, um Abnormalitäten in der Regulation NMDA-abhängiger synaptischer Plastizität durch modulatorische Transmitter wie Dopamin oder Acetylcholin zu erkennen (Stephan et al. 2009a). Die Hoffnung ist, dass neurokomputationale Modelle spezifischer Lern- und Entscheidungsprozesse etabliert werden können, deren Struktur bzw. Parameter sich auf wohldefinierte Mechanismen synaptischer Plastizität und Neuromodulation abbilden lassen. Natürlich beschränken sich solche Modelle nicht auf fMRI, sondern werden auch von elektrophysiologischen Daten Gebrauch machen. In jedem Falle ist eine sorgfältige Validierung dieser Modelle von herausragender Bedeutung und wird sowohl pharmakologische Studien als auch invasive Ableitungen in Tierstudien erfordern.

Das Fernziel dieser Bemühungen besteht darin, physiologisch interpretierbare und modellbasierte diagnostische Klassifikationen zu entwickeln, mit deren Hilfe unscharf definierte Spektrumserkrankungen in pathophysiologisch abgrenzbare Untergruppen aufgeteilt werden können (Stephan et al. 2009a). Eine solche modellbasierte Inferenz über Pathophysiologie und den diagnostischen Status einzelner Patienten wird sich voraussichtlich nicht allein auf Parameterschätzer einzelner Modelle stützen können, sondern wird auch von der Fähigkeit von BMS Gebrauch machen, ganze Modellklassen zu vergleichen, die verschiedene Krankheitsmechanismen abbilden. Diese diagnostische Inferenz auf der Basis konkurrierender Modellstrukturen dürfte besonders dann hilfreich sein, wenn Subgruppen von Patienten sich entlang mehrerer pathophysiologischer Dimensionen unterscheiden. Ein grosser Vorteil einer solch modellbasierten diagnostischen Klassifikation ist, dass sie physiologisch interpretierbare und überprüfbare Vorhersagen liefert, wie pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsstrategien für die verschiedenen Subgruppen gewählt oder entwickelt werden sollten.

Danksagungen

Wir danken für die finanzielle Unterstützung durch den Universitären Forschungsschwerpunkt „Grundlagen menschlichen Sozialverhaltens“ der Universität Zürich und das NEUROCHOICE

Projekt von SystemsX. ch. Wir sind insbesondere Eva Gschwend zu Dank verpflichtet für ihre Hilfe bei der Fertigstellung dieses Manuskripts.

Literatur

- 1 Acs F, Greenlee MW. Connectivity modulation of early visual processing areas during covert and overt tracking tasks. *Neuroimage* 2008; 41 (2): 380–388
- 2 Aertsen A, Preijßl H. Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal networks In: HG S, editor *Nonlinear Dynamics and Neuronal Networks*. New York: VCH Publishers; 1999; 281–302
- 3 Akaike H. A new look at the statistical model identification *IEEE Trans. Automatic Control* 1974; 19: 716–723
- 4 Allen P, Mechelli A, Stephan KE et al. Fronto-temporal interactions during overt verbal initiation and suppression. *J Cogn Neurosci* 2008; 20 (9): 1656–1669
- 5 Allen P, Stephan KE, Mechelli A et al. Cingulate activity and fronto-temporal connectivity in people with prodromal signs of psychosis. *Neuroimage* 2010; 49 (1): 947–955
- 6 Breakspear M. “Dynamic” connectivity in neural systems: theoretical and empirical considerations. *Neuroinformatics* 2004; 2 (2): 205–226
- 7 Buchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex* 1997; 7 (8): 768–778
- 8 Bullmore E, Horwitz B, Honey G et al. How good is good enough in path analysis of fMRI data? *Neuroimage* 2000; 11 (4): 289–301
- 9 Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998; 39 (6): 855–864
- 10 Chen CC, Henson RN, Stephan KE et al. Forward and backward connections in the brain: a DCM study of functional asymmetries. *Neuroimage* 2009; 45 (2): 453–462
- 11 Chen CC, Kiebel SJ, Friston KJ. Dynamic causal modelling of induced responses. *Neuroimage* 2008; 41 (4): 1293–1312
- 12 David O, Friston KJ. A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics. *Neuroimage* 2003; 20 (3): 1743–1755
- 13 David O, Guillemain I, Saitet S et al. Identifying neural drivers with functional MRI: an electrophysiological validation. *PLoS Biol* 2008; 6 (12): 2683–2697
- 14 David O, Kiebel SJ, Harrison LM et al. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *Neuroimage* 2006; 30 (4): 1255–1272
- 15 den Ouden HE, Friston KJ, Daw ND et al. A dual role for prediction error in associative learning. *Cereb Cortex* 2009; 19 (5): 1175–1185
- 16 Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C et al. Central adaptation following heterotopic hand replantation probed by fMRI and effective connectivity analysis. *Exp Neurol* 2008; 212 (1): 132–144
- 17 Friston K. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360 (1456): 815–836
- 18 Friston K, Mattout J, Trujillo-Barreto N et al. Variational free energy and the Laplace approximation. *Neuroimage* 2007; 34 (1): 220–234
- 19 Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994; 2: 56–78
- 20 Friston KJ. Bayesian estimation of dynamical systems: an application to fMRI. *Neuroimage* 2002a; 16 (2): 513–530
- 21 Friston KJ. Beyond phrenology: What can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Ann Rev Neurosci* 2002b; 25: 221–250
- 22 Friston KJ, Buechel C, Fink GR et al. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997; 6 (3): 218–229
- 23 Friston KJ, Frith CD, Liddle PF et al. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13 (1): 5–14
- 24 Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003; 19 (4): 1273–1302
- 25 Friston KJ, Mechelli A, Turner R et al. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *Neuroimage* 2000; 12 (4): 466–477
- 26 Friston KJ, Trujillo-Barreto N, Daunizeau J. DEM: a variational treatment of dynamic systems. *Neuroimage* 2008; 41 (3): 849–885
- 27 Garrido MI, Kilner JM, Kiebel SJ et al. Dynamic causal modelling of evoked potentials: a reproducibility study. *Neuroimage* 2007; 36 (3): 571–580
- 28 Goebel R, Roebroeck A, Kim DS et al. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Reson Imaging* 2003; 21 (10): 1251–1261

- 29 Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB et al. Cortical connectivity after sub-cortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63 (2): 236–246
- 30 Grol MJ, Majdandzic J, Stephan KE et al. Parieto-frontal connectivity during visually guided grasping. *J Neurosci* 2007; 27 (44): 11877–11887
- 31 Harrison L, Penny WD, Friston K. Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *Neuroimage* 2003; 19 (4): 1477–1491
- 32 Horwitz B, Tagamets MA, McIntosh AR. Neural modeling, functional brain imaging, and cognition. *Trends Cogn Sci* 1999; 3 (3): 91–98
- 33 Jirsa VK. Connectivity and dynamics of neural information processing. *Neuroinformatics* 2004; 2 (2): 183–204
- 34 Kass RE, Raftery AE. Bayes factors. *J Am Stat Assoc* 1995; 90: 773–795
- 35 Kiebel SJ, David O, Friston KJ. Dynamic causal modelling of evoked responses in EEG/MEG with lead field parameterization. *Neuroimage* 2006; 30 (4): 1273–1284
- 36 Kiebel SJ, Kloppel S, Weiskopf N et al. Dynamic causal modeling: a generative model of slice timing in fMRI. *Neuroimage* 2007; 34 (4): 1487–1496
- 37 Marreiros AC, Kiebel SJ, Friston KJ. Dynamic causal modelling for fMRI: a two-state model. *Neuroimage* 2008; 39 (1): 269–278
- 38 Marshall JC, Fink GR. Cerebral localization, then and now. *Neuroimage* 2003; 20 (Suppl 1): S2–7
- 39 McIntosh AR, Gonzales-Lima F. Structural equation modelling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Brain Mapp* 1994; 2: 2–22
- 40 Mechelli A, Price CJ, Noppeney U et al. A dynamic causal modeling study on category effects: bottom-up or top-down mediation? *J Cogn Neurosci* 2003; 15 (7): 925–934
- 41 Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ. A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 1996; 16 (5): 1936–1947
- 42 Moran RJ, Kiebel SJ, Stephan KE et al. A neural mass model of spectral responses in electrophysiology. *Neuroimage* 2007; 37 (3): 706–720
- 43 Moran RJ, Stephan KE, Kiebel SJ et al. Bayesian estimation of synaptic physiology from the spectral responses of neural masses. *Neuroimage* 2008; 42 (1): 272–284
- 44 Moran RJ, Stephan KE, Seidenbecher T et al. Dynamic causal models of steady-state responses. *Neuroimage* 2009; 44 (3): 796–811
- 45 Noppeney U, Josephs O, Hocking J et al. The effect of prior visual information on recognition of speech and sounds. *Cereb Cortex* 2008; 18 (3): 598–609
- 46 Penny WD, Litvak V, Fuentemilla L et al. Dynamic causal models for phase coupling. *J Neurosci Methods* 2009
- 47 Penny WD, Stephan KE, Mechelli A et al. Comparing dynamic causal models. *Neuroimage* 2004a; 22 (3): 1157–1172
- 48 Penny WD, Stephan KE, Mechelli A et al. Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *Neuroimage* 2004b; 23 (Suppl 1): S264–74
- 49 Pitt MA, Myung IJ. When a good fit can be bad. *Trends Cogn Sci* 2002; 6 (10): 421–425
- 50 Salinas E, Sejnowski TJ. Gain modulation in the central nervous system: where behavior, neurophysiology, and computation meet. *Neuroscientist* 2001; 7 (5): 430–440
- 51 Sarter M, Hasselmo ME, Bruno JP et al. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48 (1): 98–111
- 52 Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 473–500
- 53 Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 1978; 6: 461–464
- 54 Sonty SP, Mesulam MM, Weintraub S et al. Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 2007; 27 (6): 1334–1345
- 55 Stephan KE. On the role of general system theory for functional neuroimaging. *J Anat* 2004; 205 (6): 443–470
- 56 Stephan KE, Fink GR, Marshall JC. Mechanisms of hemispheric specialization: insights from analyses of connectivity. *Neuropsychologia* 2007a; 45 (2): 209–228
- 57 Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009a; 35 (3): 509–527
- 58 Stephan KE, Harrison LM, Kiebel SJ et al. Dynamic causal models of neural system dynamics: current state and future extensions. *J Biosci* 2007b; 32 (1): 129–144
- 59 Stephan KE, Harrison LM, Penny WD et al. Biophysical models of fMRI responses. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14 (5): 629–635
- 60 Stephan KE, Kasper L, Harrison LM et al. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. *Neuroimage* 2008; 42 (2): 649–662
- 61 Stephan KE, Marshall JC, Penny WD et al. Interhemispheric integration of visual processing during task-driven lateralization. *J Neurosci* 2007c; 27 (13): 3512–3522
- 62 Stephan KE, Penny WD, Daunizeau J et al. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage* 2009b; 46 (4): 1004–1017
- 63 Stephan KE, Penny WD, Marshall JC et al. Investigating the functional role of callosal connections with dynamic causal models. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1064: 16–36
- 64 Stephan KE, Tittgemeyer M, Knosche TR et al. Tractography-based priors for dynamic causal models. *Neuroimage* 2009c; 47 (4): 1628–1638
- 65 Stephan KE, Weiskopf N, Drysdale PM et al. Comparing hemodynamic models with DCM. *Neuroimage* 2007d; 38 (3): 387–401
- 66 Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 355–405